October 1998
(edited January 1999)

# Bromate

## Guideline

*The interim maximum acceptable concentration (IMAC) for bromate in drinking water is 0.01 mg/L (10 µg/L).*

## Identity, Use and Sources in the Environment

The bromate ion ($BrO_3^-$) exists in a number of salts, the most common of which are potassium bromate and sodium bromate. Potassium bromate is soluble in water (7.5 g/100 mL) at 25°C and is highly stable in water at room temperature. Bromate does not volatilize and adsorbs only slightly to soil or sediment. Because it is a strong oxidant, it reacts with organic matter, which ultimately leads to the formation of bromide ion.

Potassium bromate is used primarily as a maturing agent in flour and as a dough conditioner in bread making. In Japan, it was formerly used in fish paste products.[1] It may be used in the production of cheese and beer. Potassium bromate and sodium bromate are also components of neutralizing solutions in home permanent wave kits.[2]

Although bromate is unlikely to be formed during water chlorination, evidence has been found in U.S. and British studies that water treatment grade sodium hypochlorite solutions may contain bromate as a contaminant. Data collected suggest that bromate concentrations range from <2 to 51 mg/L in the United States.[3] In the United Kingdom, ranges from 50 to 1150 mg/L were noted.[4] Other researchers have found bromate concentrations much greater than 10 µg/L in sodium hypochlorite solutions.[5] Since chlorination activity of the solution decreases with time, it may be necessary to use larger quantities of the sodium hypochlorite solution in order to obtain the required level of disinfection. As a result, bromate levels could be high as a result of bromate's stability during long-term storage (as occurs in smaller municipalities).

Bromate is not a natural component of water but may be formed during the disinfection of drinking water using ozone[6] or a combination of ozone and hydrogen peroxide.[7] The concentration of bromide in raw water is a major factor in the formation of bromate. The bromine in well waters is primarily inorganic. The major natural sources of bromide in groundwater are saltwater intrusion and bromide dissolution from sedimentary rocks.[8] Sewage and industrial effluent as well as road and agricultural runoff may also contribute to elevated bromide levels in surface waters.[8]

## Exposure

For most Canadians, exposure to bromate is unlikely to be significant, because relatively few Canadian treatment plants (except in Quebec) use ozone for disinfection. This situation may change as water utilities seek alternatives to chlorination, which may lead to the formation of other toxic disinfection by-products (DBPs).

Bromides must be present in the water for bromate formation to occur. Bromide in water causes a catalytic disintegration of ozone and forms hypobromite ($OBr^-$) as an intermediate product. Hypobromite is predominantly present at higher pH values (pH > 8); at lower pH values, increasingly more hypobromous acid (HOBr) is formed. Hypobromite reacts further with an overdose of ozone to form bromate. Hypobromous acid does not react further with ozone; therefore, at low pH, no bromate is formed. In the presence of organic matter, HOBr does lead to the formation of brominated organic compounds, such as bromoform, mono- and dibromoacetic acid, dibromoacetonitrile, bromopicrin and especially cyanogen bromide.[6,9]

No monitoring data on bromides in Canadian raw water or drinking water were found. Krasner *et al.*[10] measured bromide concentrations in the incoming water (after final disinfection but prior to distribution) of 35 drinking water companies in the United States. Quarterly median values ranged between 0.07 and 0.1 mg/L (overall range from <0.01 to 3.00 mg/L). In general, a good correlation existed between bromide concentration and chloride concentration, with the concentration of bromide approximately 0.0031 times the concentration of chloride.[10] In another study, bromide levels ranged from 0.33 to 0.48 mg/L in raw water from northern California where there was seawater infiltration and from 0.03 to 0.07 mg/L in Colorado River water.[11]

There is little information available on concentrations of bromate in drinking water following chlorination, but bromate does not appear to be formed by this process, which favours the formation of brominated organics. Ozonation of water containing bromide concentrations of ≥0.18–0.37 mg/L resulted in the formation of bromate at concentrations of ≥5 µg/L (the detection limit) in pilot plant research in the United States.[9,11] Bromate was measured at concentrations of 8–180 µg/L, depending on temperature, pH, ozone and peroxone dose, ammonia-nitrogen concentration and bromide concentrations in raw water (0.3–1.4 mg/L).

Results from a small survey, in the summer of 1996, of 12 Quebec drinking water systems that use ozone indicated that bromate levels increased significantly in distributed water compared with raw water at seven of 12 sites. Bromate levels for distributed water ranged from 0.55 to 4.42 µg/L, with an average value of 1.71 µg/L. In many instances, bromate levels reached their maximum at the treatment plant and decreased in the distribution system.[12] In a follow-up survey in the summer of 1997 at these same sites, significantly increased bromate levels in distributed water compared with raw water were again seen. Bromate levels in distributed water ranged from 0.73 to 8.00 µg/L, with an average value of 3.17 µg/L. With the exception of two sites, bromate levels were found to be highest in the distribution system.[12]

Another limited survey of the 12 municipal water supplies using ozonation in Quebec was conducted in the winter of 1998. This study found that bromate concentrations generally increased from raw to treated to distributed water, although concentrations in distributed water were occasionally the same as or lower than those in treated water. Concentrations of bromate ranged from <0.20 to 1.79 µg/L in raw water, from 0.43 to 5.98 µg/L in treated water and from 0.42 to 6.80 µg/L in distributed water.[13] Spatial and temporal variations have been found to affect levels of chlorinated disinfection by-products (CDBPs) and may account for the differences in results of these three surveys.[14]

A limited survey of bromate concentrations in ozonated treated waters in the United Kingdom detected concentrations of bromate of 10–20 µg/L at two of four sites sampled, whereas bromate concentrations ranging from 3 to 28 µg/L were found in final waters from treatment works using commercial sodium hypochlorite as a disinfectant.[15]

Bottled water was also tested in two limited surveys carried out in 1995 and 1996. In 1995, 27 types of bottled water were tested, with bromate concentrations ranging from below detection (0.3 µg/L) to 19.7 µg/L. The 1996 testing of eight bottled water samples that used ozone as a disinfectant showed bromate concentrations ranging from 2.0 to 33.0 µg/L.[16]

In 1996, a bottled water survey of 18 different brands of bottled spring water, all bottled in Canada, was carried out.[12] Eleven of these samples were ozonated, and the results showed that most samples had bromate levels that were much higher than in non-ozonated samples. The average bromate concentration in the non-ozonated bottled waters was 3.72 µg/L, with a range of <0.20–12.90 µg/L, whereas the average concentration for the ozonated bottled waters was 18.14 µg/L, with a range of 4.28–37.30 µg/L. Although this procedure was used to determine bromate in bottled water, this type of water is regulated under the *Food and Drugs Act* and thus is not subject to Canadian drinking water guidelines.

Another bottled water survey was carried out in 1998 by the Food Directorate of Health Canada. In this survey, bromate levels of 206 bottled waters were tested, with bromate concentrations ranging from below detection (0.5 ppb) to 144 ppb. An overall average of 6.88 ppb was calculated. There was no apparent correlation between bromate levels and bromide or use of ozone.[17]

A small amount of potassium bromate is added to flour during the preparation of bread; however, it breaks down to bromide during baking.[2] The recommended maximal potassium bromate doses are 30 and 50 mg/kg flour for Japan[1] and the United States, respectively.[18]

## Analytical Methods and Treatment Technology

Bromate has seldom been monitored in drinking water until recently. In most cases, only bromide concentrations are measured. The National Testing Laboratories network performs bromate analysis via EPA Method 300.0,[19] the only EPA-approved method for bromate analysis in drinking water to date. The current detection level of 5 µg/L is difficult to attain; there are not many accredited laboratories in the United States, and very few are capable of reaching this low a level. Samples with high chloride levels must often be diluted, thus increasing the detection level to 10 µg/L for this method.

Analytical methods with increasingly lower limits of detection are being developed for the measurement of bromate in drinking water. Ion chromatography is a potentially useful detection method; however, it is subject to significant interferences from chlorides, sulphates and bicarbonate/carbon dioxide. The practical quantitation limit (PQL) achievable by most certified laboratories is 5 µg/L; however, it can be as high as 20 µg/L, as any significant level of interference requires sample dilution, thus doubling or tripling the PQL. As well, the method has not been properly validated through round-robin testing. No performance evaluation sample testing has been done; thus, the method's scientific validity is considered unreliable at this time. Although it shows promise, this

method is not widely used, is complex and requires very experienced chromatographers. In addition, it is not sufficiently available to all parties concerned with maintaining regulatory compliance.

Ion chromatography can isolate a large number of anions using specific ion exchange columns. A number of inorganic DBPs, such as chlorate, chlorite and bromate, can be analysed within one sample cycle of 25 minutes by this method.[20,21] The detection limit depends on the presence of major components, especially the concentration of chloride present. Pfaff and Brockhoff[20] tested the recovery of bromate from Cincinnati tap water and deionized water spiked with bromate at different concentrations. The method detection limit for bromate was 0.01 mg/L in tap water and 0.02 mg/L in deionized water. This detection limit was subsequently lowered to 0.005 mg/L.[22]

Selective anion concentration has been demonstrated to be quite an effective technique for analysing bromate at lower levels. This new application of ion chromatography performs multi-column separation with automated peak fractionation of high-volume injections.[23] The method detection limit was reported as 0.18 µg/L and 0.25 µg/L for deionized water and river water, respectively. However, this technique is complex and may not be amenable to utilities with inexperienced ion chromatographers.[24]

Another application of selective ion chromatography performed by multi-column separation of pretreated samples also appears to be a promising technique.[25] Surface water samples were analysed with and without pre-treatment to determine the effect on the chromatographic resolution of the bromate peak. Pretreatment of the sample prior to ion chromatography was shown to minimize interference from chloride and sulphate ions as well as reduce the carbonate level. The method detection limit was reported as 0.2 µg/L for surface water. This method is preferred to the Sorrell and Hautman[24] method owing to its success in minimizing or eliminating interference by other DBPs; however, it, too, is a complex technique requiring experienced chromatographers.

A simple concentration technique for the analysis of bromate at low levels in drinking water has been reported by Sorrell and Hautman.[24] A rotary evaporator is used to remove the excess water from the sample (sample volume reduced from 750–1000 mL to 10 mL); for a 1000-mL sample, the concentration of bromate has been increased by a factor of 100. The method detection limit is 0.1 µg/L. The average recovery of bromate was 96 ± 4% and 94 ± 2% from deionized water samples fortified with bromate at 2 µg/L and 5 µg/L, respectively, and 94 ± 17% from raw surface water fortified with bromate at 4 µg/L. This technique, however, has not been incorporated in the approved ion chromatography technique currently used by many laboratories. The method requires proper validation through round-robin testing and performance evaluation sample testing.

There are no practical methods currently available to remove bromate from water. Advanced treatment processes that have been suggested as warranting further evaluation include ion exchange and membrane filtration.[21] Bromate in ozonated drinking water supplies is best controlled by limiting its formation, which is influenced by the bromide concentration (≥0.18 mg/L),[22] the source and concentration of organic precursors, pH, temperature, alkalinity and ozone dose.[26] For example, reductions in bromate formation can be achieved by lowering the pH to less than 8, adding ammonia or controlling the ozone reaction time and the ozone/dissolved organic carbon ratio.[21,27,28] These and other measures have both advantages and disadvantages; a low pH, while reducing bromate formation, increases the formation of bromoform and other brominated organic byproducts, in addition to being undesirable from the point of view of corrosion control; addition of ammonia results in the conversion of HOBr to monobromamine, which in turn may be oxidized to nitrate.[28] Because of the large number of factors that influence bromate production, it will be necessary to optimize treatment by balancing the advantages and disadvantages of various measures on an individual basis for each water supply.

## Health Effects

### Toxicokinetics

Fujii *et al.*[29] studied the absorption, degradation and excretion of bromate given orally as potassium bromate. In a preliminary study, male Wistar rats were given an aqueous solution of potassium bromate (dose 50 mg/mL as bromate) by gavage. Urine and faeces were collected for 24 hours, and bromate and bromide were determined. The animals were then sacrificed, and bromate and bromide were determined in the plasma, red blood cells, spleen, kidney, pancreas, stomach and small intestine. No bromate was detected in any tissues, although substantial amounts were found in urine (detection limits 2.5 µg/mL in urine and plasma and 5.0 µg/g in tissues). Bromide was found in significant amounts, up to six times control values ($p < 0.01$), in treated rats in the urine, red blood cells, plasma, stomach, kidney, small intestine and pancreas (in descending order).

A single dose of aqueous potassium bromate (100 mg/kg) was administered orally to groups of four Wistar rats. Animals were sacrificed after 15 minutes, 30 minutes, one hour, two hours, four hours or eight hours, and bromate was measured in stomach, small intestine, plasma and urine in the bladder. Bromate disappeared gradually from the stomach and reached a peak in the small intestine after 30 minutes, then

decreased rapidly, reaching an undetectable level within four hours. The plasma concentration was at a maximum after 15 minutes (approx. 4 µg/mL), decreasing rapidly until it was no longer detectable after two hours. Bromate was at a peak after one hour in urine and then decreased rapidly; no urinary excretion was detected after four hours.[29]

Groups of four male Wistar rats were administered an aqueous solution of potassium bromate by oral gavage at doses of 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40, 60, 80 or 100 mg/kg bw, and bromate and bromide were determined in the urine in the 24 hours following dosing. No bromate was detected in urine of rats who received 2.5 mg/kg bw or less. At higher dose levels, bromate excretion was observed in increasing amounts in proportion to the dose. The excretion of bromide parallelled that of controls up to the 5 mg/kg bw dose. The excretion of bromide also increased in rats that received potassium bromate at 10 mg/kg bw or more.[29]

Bromate is therefore rapidly absorbed from the gastrointestinal tract, partially converted to bromide in the tissues and excreted rapidly. As unchanged bromate could be determined in urine at doses of 5 mg/kg bw and above, it must come into contact with renal tissues at this or higher dose levels.[1,29]

To understand the transformation of bromate into bromide, various isolated tissues and organs (liver, kidney, spleen, stomach, small intestine, plasma, red blood cells, saliva and stomach tissues) were incubated with bromate (10 ppm). All tissues except saliva and plasma degraded bromate to bromide with >84% efficiency. SH compounds, including cysteine and glutathione (GSH), were shown to be responsible at least in part for the breakdown of potassium bromate and the simultaneous formation of bromide ion. GSH had the highest degradative action and plays a major role in the reduction of bromate.[30]

**Acute and Short-term Exposure**

Bromate is a highly toxic substance that has caused irreversible renal failure,[31] deafness[32–34] and death[33] subsequent to accidental poisoning. A case report indicated that a single oral dose of sodium bromate in adults (14 g/person) can cause vomiting, epigastralgia, watery diarrhoea and anuria within 30 minutes and deafness within 12 hours.[35] Bromate intoxication commonly occurs in hairdressers, as many permanent wave neutralizers still contain a 2% potassium bromate or a 10% sodium bromate solution. Serious poisoning in children has been reported subsequent to ingestion of 2–4 ounces of a 2% solution of potassium bromate (equal to 1.2–2.4 g of potassium bromate).[33] Oral lethal doses for adults are reported to be between 5 and 50 mg/kg bw.[36] Potassium bromate is more toxic than sodium bromate.[32]

Mack[37] reviewed the reported cases of bromate poisoning and found that acute toxic effects usually manifest within one hour of ingestion with gastrointestinal symptoms, including nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhoea. This is followed by central nervous system depression, varying from lethargy to coma. Both these conditions are reversible.

Potassium bromate administered orally and intraperitoneally to mice gave $LD_{50}$s (as bromate) of 289–471 and 177 mg/kg bw, respectively.[38] In another study, rats, mice and hamsters were administered potassium bromate by gavage, resulting in $LD_{50}$s of 400–495 mg/kg bw, 280–355 mg/kg bw and 388–460 mg/kg bw, respectively.[1]

In a study in which potassium bromate doses of 250–4000 mg/L were administered in drinking water to male and female $B6C3F_1$ mice (10 per sex per dose) for a period of 10 weeks, no lethal or histopathological effects occurred at doses below 1000 mg/L that might be associated with the uptake of potassium bromate.[1] In a 13-week study, potassium bromate was administered to groups of F344 rats (10 per sex per group) in water at concentrations of 0, 150, 300, 600 or 1250 mg/L. Doses of 2500, 5000 and 10 000 mg/L were also attempted; however, they were unpalatable. All rats exposed to 1250 mg/L died within seven weeks, and the remaining animals survived for 13 weeks. Significant inhibition of body weight gain was seen in males dosed at 600 and 1250 mg/L. A significant increase in levels of glutamate oxaloacetate transaminase, glutamate pyruvate transaminase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, blood urea nitrogen, serum sodium and cholinesterase was observed in both males and females given 600 mg/L. Droplets were observed in the cytoplasm of the proximal tubular epithelium in treated males (no doses were specified). Extensive regenerative changes were reported in the renal tubules. In another study in which groups of five male F344 rats were orally given potassium bromate at 600 mg/L for 12 weeks, the droplets in the renal tubules were found as early as four weeks after the start and decreased to control levels four weeks after treatment ended. From the morphological characteristics, they were identified as eosinophilic bodies rather than hyaline droplets. Full details of recovery were not provided.[1]

**Carcinogenicity**

Groups of 53 male and 53 female F344 rats, 4–6 weeks old, were given drinking water containing potassium bromate at concentrations of 0, 250 or 500 mg/L (calculated by the authors as average potassium bromate doses of 0, 12.5 and 27.7 mg/kg bw per day for males and 0, 12.5 and 25.5 mg/kg bw per day for females) for a period of 110 weeks. Because the highest dose caused a significant reduction in body weight gain in males, the

dose was lowered to 400 mg/L at week 60 for male rats. Mean survival time in male rats given 500 mg/L was shorter than that in controls. In females, the survival rates of treated and control rats were comparable. The incidence of renal cell tumours in the control group, low-dose group and high-dose group was determined to be 3/53 (6%), 32/53 (60%) and 46/52 (88%) for males and 0/47 (0%), 28/50 (56%) and 39/49 (80%) for females. Effects were statistically significant ($p < 0.001$) for all exposed groups. The renal cell tumours were observed in weeks 111, 77 and 14 in control, low-dose and high-dose males, respectively, and in weeks 89 and 85 in low-dose and high-dose females, respectively. Most renal cell tumours were microscopic in size, although some were visible as round, yellowish-white or greyish projections from the renal cortex. Histologically, these tumours were classified as adenocarcinomas and adenomas. The incidence of peritoneal mesotheliomas in males was 6/53 (11%) for the control group, 17/52 (33%) for the low-dose group ($p < 0.05$) and 28/46 (59%) for the high-dose group ($p < 0.001$). No peritoneal mesotheliomas were observed in female rats. Potassium bromate was found to be carcinogenic in both male and female rats.[39]

In order to study carcinogenic effects at low concentrations, six-week-old male F344 rats (20–24 per group) were given potassium bromate in drinking water for a period of 104 weeks at concentrations of 0, 15, 30, 60, 125, 250 or 500 mg/L (average potassium bromate doses were 0, 0.9, 1.7, 3.3, 7.3, 16.0 and 43.4 mg/kg bw per day). Significant decreases in survival period (82.8 ± 11.7 weeks vs. 103.1 ± 3.3 weeks) and body weight gain (330.7 g vs. 398.8 g) were observed in the group administered 500 mg potassium bromate/L when compared with the control group. Statistically significant increases were observed in the incidence of renal cell tumours in rats treated with a dose of 125 mg/L or more (≥7.3 mg/kg bw per day). The incidence of renal cell tumours increased significantly in a dose-related manner — 5/24 (21%; $p < 0.05$), 5/20 (25%; $p < 0.05$) and 9/20 (45%; $p < 0.001$) — in groups given 125, 250 and 500 mg potassium bromate/L, respectively. A significant increase in occurrence of dysplastic foci in kidneys was observed in animals receiving potassium bromate doses of 30 mg/L or more (≥1.7 mg/kg bw per day). Follicular adenomas and adenocarcinomas of the thyroid were found in rats treated at 60, 250 and 500 mg/L ($p < 0.05$). Although peritoneal mesotheliomas were found in rats receiving doses of 30 mg/L or more, these were significant ($p < 0.001$) only in animals receiving the highest dose.[40,41]

Groups of female $B6C3F_1$ mice (approximately 50 per group) were administered potassium bromate at concentrations of 0, 500 or 1000 mg/L in drinking water for 78 weeks (average dose of 0, 56.5 and 119.8 mg/kg bw per day) followed by tap water for 26 weeks and subsequently killed. No significant increase in the number of tumours was observed macroscopically or microscopically at any site. Body weight increase was markedly reduced in the high-dose group.[39]

In a review article by Kurokawa *et al.*,[1] the authors discussed a 1987 study by Kurokawa *et al.*[42] in which groups of 27 male mice of $B6C3F_1$, $BDF_1$ and $CDF_1$ strains were given potassium bromate at 750 mg/L in drinking water (intake was in the range of 60–90 mg/kg bw per day for all three strains) for 88 weeks and compared with groups of 15 controls given drinking water only. No significant differences were found in growth rate and survival time between experimental and control animals. The incidence of renal cell tumours, which were histologically identical to those seen in rats, was 3/26, 1/27 and 1/27 in $B6C3F_1$, $BDF_1$ and $CDF_1$ mice, respectively, compared with no incidence in controls (it is noted that the number of animals in the control group was low, and no statistical analysis was presented). Dysplastic foci were found in two of 26 $B6C3F_1$ mice and four of 27 $BDF_1$ mice, but the incidence was not statistically significant, with dysplastic foci occurring in one of 15 mice in $B6C3F_1$ and $BDF_1$ control groups.[1] The authors concluded that potassium bromate induced renal cell tumours in mice. This conclusion was supported by the fact that spontaneous induction of renal cell tumours is historically very low in mice (0.1% or 3/2543 in $B6C3F_1$ males and 0.08% or 2/2522 in $B6C3F_1$ females) and that the renal tumours observed in mice were identical to those observed in rats. As well, significant increases in the occurrence of adenomas of the small intestine (14/21, $p < 0.01$) in $CDF_1$ mice and adenomas of the liver (7/26, $p < 0.05$) in $B6C3F_1$ mice were also observed.

Kurokawa *et al.*[1] discussed a study by Takamura *et al.*[43] that examined species differences in the carcinogenicity of potassium bromate. Groups of 20 male Syrian golden hamsters were administered potassium bromate in drinking water at 0, 125, 250, 500 or 2000 mg/L for a period of 89 weeks.[43] No difference was noted in survival times. The mean final body weights of animals treated with 2000 mg potassium bromate/L were significantly reduced, and the mean absolute and relative kidney weights were significantly higher in animals that received 2000 or 250 mg/L than in controls. Renal adenomas were developed in one, two and four hamsters in groups given 250, 500 and 2000 mg/L, respectively, and dysplastic foci were also seen. No renal cell tumours were found in control animals (no statistical analyses were presented). The structural and cellular morphological characteristics of renal cell tumours and dysplastic foci were quite similar to those observed in rats. The spontaneous development of renal cell tumours in hamsters was noted to be

extremely low in historical controls from other laboratories, giving some limited support to the hypothesis that the observed lesions, although of low incidence, were induced by potassium bromate.[1]

In order to better understand the mechanisms underlying the carcinogenicity and organ specificity of potassium bromate, the promoting effects of this compound were tested using N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine (EHEN), a potent initiator. In this study, groups of seven-week-old male Fischer 344 rats were given drinking water as 1) distilled water alone for 26 weeks (group 1); 2) distilled water containing EHEN at 500 or 1000 mg/L for two weeks followed by distilled water for 24 weeks (groups 2 and 3); 3) distilled water containing EHEN at 500 or 1000 mg/L for two weeks followed by distilled water containing potassium bromate (99.5% pure) at 500 mg/L for 24 weeks (groups 4 and 5); or 4) distilled water for two weeks followed by distilled water containing potassium bromate at 500 mg/L for 24 weeks (group 6). All animals were killed at the end of 26 weeks. Significant increases in the number of renal tumours ($p < 0.05$) and dysplastic foci ($p < 0.01$) were found in animals administered potassium bromate following initiation with EHEN (groups 4 and 5), compared with the animals administered EHEN only (groups 2 and 3), potassium bromate only (group 6) or controls (group 1) (there were no tumours in the latter two). This demonstrates some promoting activity of potassium bromate on kidney lesion development. The incidences of renal cell tumours were as follows: group 1 (controls), 0/19; group 2, 9/22 (41%); group 3, 4/23 (17%); group 4, 9/19 (47%); group 5, 10/20 (50%); and group 6, 0/20. No tumours other than renal tumours were found in these animals.[44] Potassium bromate showed no initiating action in this test. A follow-up study to determine whether a threshold level of potassium bromate treatment exists for the enhancement of renal tumorigenesis was undertaken, still using EHEN as the initiator.[45] Groups of six-week-old F344 rats (15 per sex) were treated with 1) EHEN for the first two weeks and then potassium bromate (at concentrations of 15, 30, 60, 125, 250 or 500 mg/L) for the subsequent 24 weeks; 2) EHEN for the first two weeks and then distilled water for the subsequent 24 weeks; or 3) distilled water for the first two weeks and then potassium bromate (500 mg/L) for the subsequent 24 weeks. Results confirmed those found previously; no dysplastic foci or tumours were observed with controls (distilled water only) or potassium bromate only. A non-significant increase was seen in the EHEN group and in the EHEN plus 15 mg potassium bromate/L group. Significant increases were observed in all other groups ($p < 0.05$ at 30 mg potassium bromate/L; $p < 0.01$ at 60 mg/L or more). This appeared to indicate a threshold level between 15 and 30 mg/L for promotion of renal tumorigenesis under the conditions of this experiment.

In a more recent study,[46] levels of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OH-dG) — a substance formed following the damage of DNA by oxygen radical-forming compounds — and cumulative replicating fractions (CRFs) were measured in the kidneys and livers of F344 rats receiving a single gavage dose of 100, 200 or 400 mg potassium bromate/kg bw. In addition, female rats were given 0.05% EHEN initiator followed by 500 mg potassium bromate/L for 30 weeks. Levels of 8-OH-dG in the kidneys were significantly increased at 200 and 400 mg/kg bw and correlated with increased in CRFs of proximal tubules. The study suggests that oxidative stress generated by potassium bromate exposure may be associated with induction of cell proliferation and associated promoting activity.

In a 104-week study in male F344 rats to test the initiating potential of potassium bromate, potassium bromate given by gavage as a single dose of 300 mg/kg bw (the maximum tolerated dose, which induced regenerative changes in kidney) was ineffective as a renal tumour initiator when followed from weeks 2 to 104 by a diet containing 4000 mg barbital sodium/L, a recognized rodent renal tumour promoter. Dysplastic foci of renal tubular cells (putative pre-neoplastic lesions) were observed in 16/27 (59%) animals given potassium bromate plus barbital sodium and in 16/23 (69%) animals given barbital sodium alone, compared with 3/27 (11%) given potassium bromate only and 1/23 (4%) in controls (significant differences between first two groups and last two groups at $p < 0.001$). No statistically significant increase in tubular cell adenomas or carcinomas was observed in any group, although a trend towards increased adenomas was evident in the two barbital sodium groups, with and without the initiating dose of potassium bromate. Nephropathy was significantly increased after 30 and 52 weeks in the same two groups. It was noted that the 300 mg/kg bw dose given here was lower than the 400 mg/kg bw dose given in a study by Kasai *et al.*[47] in which potassium bromate initiation by production of oxygen radicals was observed, thus suggesting that there may be a threshold dose at which oxygen radicals are produced, leading to initiation of carcinogenesis.[48]

In a recent study,[49] the carcinogenicity and chronic toxicity of potassium bromate were studied in male B6C3F$_1$ mice and F344/N rats. Mice were treated with 0, 80, 400 or 800 mg potassium bromate/L (0, 9.1, 42.4 and 77.8 mg/kg bw per day) in drinking water for up to 100 weeks. Rats were provided with 0, 20, 100, 200 or 400 mg potassium bromate/L (0, 1.5, 7.9, 16.9 and 37.5 mg/kg bw per day). No significant differences were seen in survival times, body weight gain or feed consumption. However, a decrease in water consumption with increasing potassium bromate concentration was noted when compared with controls. The study confirmed that potassium bromate results in an increased

incidence of renal tumours, thyroid follicular tumours and mesotheliomas in a dose-dependent fashion in male rats. Although rat renal cell tumours were seen at 100 mg/L (6/47), 200 mg/L (3/39) and 400 mg/L (12/32), they were statistically significant only at the highest dose. An increased incidence of renal cell tumours was also noted in mice and found to be treatment related. These kidney tumours were seen at all dose levels in male mice — 800 mg/L (1/44), 80 mg/L (5/38) and 40 mg/L (3/41) — but they were statistically significant only at the 80 mg/L dose ($p < 0.05$).

Although renal nephrosis was not associated with treatment in rats and mice, a treatment-related increase in the presence of eosinophilic droplets within the cytoplasm of proximal tubule epithelium was noted in rats in the same study.[49] The presence of these eosinophilic droplets was shown to be a result of oxidative damage. The transitional cells within the renal pelvis were markedly hyperplastic in rats at potassium bromate doses greater than 20 mg/L, but no urothelial hyperplasia was noted in the mouse renal pelvis. No hyperplastic response was seen in the urinary bladder, and no treatment-related hyperplasia of the urinary bladder was associated with urothelial hyperplasia of the renal pelvis. Mesothelioma originating from the tunica vaginalis testis was induced in the rat in a dose-dependent manner at all dose levels. The mesotheliomas spread to other sites by direct implantation or seeding from the primary tumour and were frequently found scattered throughout the peritoneal cavity on the serosal surfaces of many organs. The frequency of multiple sites for this tumour did not appear to be dose dependent. Thyroid follicular tumours were increased in rats in a treatment- and dose-related manner. An increased incidence of thyroid follicular proliferative lesions was noted at all doses; however, tumours were statistically increased only at doses of 200 and 400 mg/L. This study shows that potassium bromate is carcinogenic in the rat kidney, thyroid and mesothelium and in the kidney of the male mouse. Potassium bromate was carcinogenic in rodents in drinking water at concentrations as low as 20 mg/L (1.5 mg/kg bw per day).[49]

**Special Studies**

Lipid peroxidation (LPO) in the kidney of male F344 rats was significantly increased ($p < 0.01$) after intravenous administration of potassium bromate at doses of 77, 96, 120 and 150 mg/kg bw. The increases were dose and time dependent. When an exogenous source of cysteine was provided by pre-treating with 400 mg/kg bw, LPO remained at the control level. Administration of diethylmaleate, a GSH depletor, prior to intravenous treatment with a potassium bromate dose as low as 20 mg/kg bw significantly increased LPO, and eosinophilic droplets were noted in the tubular epithelium of the kidney. No equivalent increase in LPO was seen in kidneys of two strains of mice and hamsters treated intravenously with potassium bromate at 120 mg/kg bw, although LPO was slightly increased in a third strain of mouse. A possible relationship was suggested between LPO in the kidney and the differences in species susceptibility to tumour formation noted in a previous study.[50]

A significant increase in 8-OH-dG was noted in kidney DNA of male F344 rats after a single intragastric dose of 400 mg potassium bromate/kg bw, and a positive significant correlation between formation of this substance within DNA and induction of renal cell tumours was also found. No increase was apparent in the liver.[47]

After a single intravenous potassium bromate dose of 70 mg/kg bw was given to male F344 rats, LPO was significantly increased after six hours and continued to increase until a plateau was reached at 48–96 hours; 8-OH-dG rose sharply at 24 hours, then decreased somewhat, as did the relative kidney weight. This suggested that the LPO rise in the cell is closely related to, and precedes, the 8-OH-dG rise, which is indicative of DNA damage. A dose–response study at potassium bromate concentrations of 0, 20, 40 and 80 mg/kg bw indicated no effects on LPO or 8-OH-dG at 20 mg/kg bw, slight but significant effects at 40 mg/kg bw and marked effects at 80 mg/kg bw.[51] A study by Chipman *et al.*[52] confirms these findings; when combined with studies by Sai *et al.*,[51,53] it suggests that DNA oxidation is concomitant with LPO and toxicity at high doses and that there is a secondary mechanism for DNA oxidation in renal carcinogenesis.

Induction of LPO and 8-OH-dG and increases in relative liver weight by an intraperitoneal dose of potassium bromate at 80 mg/kg bw were significantly inhibited by the antioxidants GSH or cysteine given intraperitoneally at 2 × 800 and 2 × 400 mg/kg bw, respectively, pre- and post-injection. The antioxidant vitamin C also acted as an inhibitor at a daily intragastric dose of 200 mg/kg bw per day for five days prior to bromate dosing. Superoxide dismutase (18 000 U/kg) and vitamin E (100 mg/kg bw for five days), also antioxidants, were ineffective.[54] Micronucleus induction in peripheral blood reticulocytes by a potassium bromate dose of 60 mg/kg bw was similarly inhibited in male rats, in the same protocol as the preceding study.[55]

**Genotoxicity**

Weakly positive results were obtained for the mutagenicity of potassium bromate in the Ames test using *Salmonella typhimurium* strain TA100 at a concentration of 3 mg/plate following metabolic activation.[56] However, negative results were found with other strains: TA98, TA1535, TA1537 and TA1538.[1,57] Negative results were also found in tests with *Escherichia coli*[56,58] and in *Bacillus subtilis* both with and without metabolic

activation.[57] In a repeat of earlier Ames tests, potassium bromate again showed weak positive activity with TA100 with and without activation and with TA102 and TA104 with activation only. The latter two strains are known to be sensitive to chemicals that generate oxygen radicals.[1] Sodium bromate and silver bromate were also found to be negative in Ames tests with TA97, TA98, TA100 and TA102 strains in concentrations of 5 mg/plate and 25 µg/plate, respectively.[1]

Potassium bromate induced chromosomal aberrations in cultured Chinese hamster fibroblast cells at concentrations of 0.0625–0.25 mg/mL in both the presence and absence of metabolic activation. The incidence of structural aberrations in cells was 100% after 24 hours at the maximum dose.[58] Chromatid breaks were also induced in CH DON-6 cells at a potassium bromate concentration of 0.084 mg/mL.[1]

Positive results were also obtained in an *in vivo* study of the acute cytogenetic effects of potassium bromate on bone marrow cells in male Long-Evans rats following oral or intraperitoneal administration of 334.0 and 250.5 mg/kg bw, respectively (it is noted that these doses were close to the $LD_{50}$ values). In both cases, the number of aberrant cells increased progressively, reaching a maximum of 10.5% at 12 hours (intraperitoneal) and 10.8% at 18 hours (oral) after administration. Significant differences were observed at three, six and 12 hours following intraperitoneal administration and at 12 and 18 hours following oral administration.[59] Potassium bromate gave positive dose-dependent responses in mouse micronucleus tests with two strains of male mice (Ms/Ae and CD-1) using femoral bone marrow polychromatic erythrocytes following intraperitoneal or oral gavage administration of doses between 18.8 and 150 mg/kg bw (intraperitoneal) or between 37.5 and 300 mg/kg bw (oral).[38] Similar results were reported for male ddY mice at doses above 100 mg/kg bw for the oral route and above 25 mg/kg bw for the intraperitoneal route.[60] These results were also found using peripheral blood reticulocytes with intraperitoneal dosing at 18.8–212 mg/kg bw in male CD-1 mice.[61]

### Reproductive Effects

No reproductive studies were found that tested bromate directly, via water or gavage. A study has been conducted[62] on groups of rats given bread made from flour treated with potassium bromate; however, as bromate is changed to bromide during the baking process,[2] this study would not be relevant here.

## Classification and Assessment

No information is available on the induction of tumours by bromate in humans. Potassium bromate induced a dose-related increase in benign and malignant renal cell tumours in both sexes of F344 rats when administered in drinking water. Limited evidence of the induction of benign renal cell tumours was found in hamsters and in three strains of mice. Benign and malignant thyroid tumours and peritoneal mesotheliomas were also seen in male rats, and a significant increase in adenomas of the small intestine and liver was reported in mice. There is some evidence that bromate is detoxified by metabolism with GSH to bromide, although intermediate reactions with cell components also take place, releasing lipid peroxidases, which cause genotoxic effects. Bromate gave largely negative results in bacterial mutagenicity tests, whereas positive results were obtained for clastogenic effects and DNA damage in all *in vivo* tests to date. Bromate has therefore been classified as probably carcinogenic to humans (sufficient evidence in animals; no data in humans).

Cancer risks have been estimated on the basis of renal cell tumours from two bioassays: one conducted in male and female F344 rats,[39] and a second conducted at a lower range of doses in the same laboratory on males only.[40,41] Given that these studies show that bromate is a non-threshold carcinogen, the model-free extrapolation method[63] can be used. Using this method, one can calculate that the unit lifetime excess cancer risk associated with the ingestion of bromate at a concentration of 1 µg/L in drinking water ranges from $1.55 \times 10^{-6}$ to $2.19 \times 10^{-6}$ based on renal cell tumours in rats. The estimated range of bromate concentrations in drinking water corresponding to lifetime excess cancer risks of $10^{-4}$, $10^{-5}$ and $10^{-6}$ for renal cell tumours based on three data sets from studies by Kurokawa and colleagues is as follows:

| Lifetime risk | Concentration in drinking water (µg/L) |
|---|---|
| $10^{-4}$ | 46 – 65 |
| $10^{-5}$ | 4.6 – 6.5 |
| $10^{-6}$ | 0.46 – 0.65 |

There is some discussion as to whether bromate carcinogenesis is a result of a threshold effect. A study conducted in male F344 rats on the promoting effects of potassium bromate with and without initiation by EHEN[44,45] appears to indicate a threshold level for promotion of renal tumorigenesis. This suggests that data obtained from studies of rats exposed at high doses may not be relevant to humans exposed at low doses; thus, the mathematical models for risk assessment may not be appropriate in this case. There is also concern about the relevance of the rat toxicity data to humans given that bromate may be genotoxic via an indirect mechanism (LPO) with a threshold, thus again suggesting that data obtained from studies of rats exposed at high doses are not relevant to humans exposed at low doses. However, bromate must be considered a non-threshold carcinogen until additional research provides sufficient evidence to prove otherwise.

It should be noted that peritoneal mesotheliomas that were observed[39,40] may originate in rat-specific tissue (tunica vaginalis covering testis in male rats) and then spread to other tissues. As a result, this tumour would not be relevant to humans and as such was not used in determining lifetime excess cancer risk.

Although there was a third study[49] from which the lifetime cancer risk could have been calculated, it was not available at the time the calculation was made. Given that the effect level for the study from which the risk was calculated was 1.7 mg/kg bw per day and that of the DeAngelo *et al.*[49] study was 1.5 mg/kg bw per day, the risk is expected to be of the same order of magnitude.

## Rationale

Because bromate has been classified as being probably carcinogenic to humans, the maximum acceptable concentration (MAC) is derived based on estimated lifetime cancer risk and available practicable treatment technology. As the MAC must also be measurable by available analytical methods, the PQL is also taken into consideration in its derivation.

An interim maximum acceptable concentration (IMAC) of 10 µg/L for bromate was established on the basis of the following considerations:

(1) The IMAC must be measurable and achievable at reasonable cost. No treatment technology is available to remove bromate from drinking water; however, careful application of ozone treatment technology can minimize its formation in waters containing high bromide concentrations without compromising the level of disinfection.

(2) The PQL (based on the ability of laboratories to measure bromate within reasonable limits of precision and accuracy) for bromate in drinking water is 2 µg/L and well below the IMAC. It is based on the method reported by Lo and Subramanian,[25] which has been successful in eliminating or minimizing interference by other DBPs. It is the recommended method for analysis of bromate in drinking water; however, it is a complex technique requiring experienced chromatographers. Currently, however, EPA Method 300.0[19] appears to be the most practical and widely available method, with a PQL of 10 µg/L.

(3) The MAC is designated as interim because the lifetime renal cancer risk associated with the ingestion of drinking water containing bromate at the IMAC is greater than the range that is considered generally to be essentially negligible. Based on the incidence of renal tumours in rats, the lifetime renal cancer risk associated with the ingestion of drinking water containing bromate at the IMAC of 10 µg/L is $2.19 \times 10^{-4}$.

The IMAC will be reviewed periodically in light of developments in analytical and treatment technology and additional data on health risks associated with exposure to bromate in drinking water.

## References


1. Kurokawa, Y., Maekawa, A., Takahashi, M. and Hayashi, Y. Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate — a new renal carcinogen. Environ. Health Perspect., 87: 309–335 (1990).

2. International Agency for Research on Cancer. Some naturally occurring and synthetic food components, furocumarins and ultraviolet radiation. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 40: 207–220 (1986).

3. Bolyard, M. and Snyder Fair, P. Occurrence of chlorate in hypochlorite solutions used for drinking water disinfection. Environ. Sci. Technol., 26: 1663–1665 (1992).

4. Ellison, D. Personal communication. Canadian Water and Wastewater Association, Ottawa, letter dated July 10 (1998).

5. Koudjonou, B. and Prévost, M. Personal comm. nication. École polytechnique de Montréal, Montreal, letter dated July 3 (1998).

6. Haag, W.R. and Hoigné, J. Ozonation of bromide-containing waters: kinetics of formation of hypobromous acid and bromide. Environ. Sci. Technol., 17: 261–267 (1983).

7. Pontius, F.W. (ed.). Water quality and treatment — A handbook of community water supplies. 4th edition. American Water Works Association. McGraw-Hill, New York, NY. 1194 pp. (1990).

8. Luong, T.V., Peters, C.J. and Perry, R. Occurrence of bromide in source and treated waters. Effluent Water Treat. J., (May): 192–197 (1983).

9. Krasner, S.W., Gramith, J.T. and Means, E.G. Formation and control of brominated ozone by-products. Presented at the 1991 Annual American Water Works Association Conference, Philadelphia, PA (1991).

10. Krasner, S.W., McGuire, M.J., Jacangelo, J.G., Patania, N.L., Reagan, K.M. and Aieta, E.M. The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 81: 41 (1989).

11. Ferguson, D.W., McGuire, M.J., Koch, B., Wolfe, R.L. and Aieta, E.M. Comparing peroxone and ozone for controlling taste and odor compounds, disinfection by-products and micro-organisms. J. Am. Water Works Assoc., 82: 181–191 (1990).

12. Lo, B., Williams D.T. and Subramanian, K.S. Bromate levels in Canadian municipal and bottled water. American Laboratory News (in press).

13. Ministère de l'environnement et de la faune du Québec. Winter 1998 survey of drinking water in raw, treated and distributed water. Unpublished data (1988).

14. Health Canada. A one-year survey of halogenated disinfection by-products in the distribution system of treatment plants using three different disinfection processes. Environmental Health Directorate, Health Protection Branch, Ottawa (1996).

15. Hutchinson, J., Bailey, K., Lunt, D., Ofgen, T. and Fielding, M. Effects of disinfectants on organic substances in water. National Centre for Environmental Toxicology, Water Research Centre, Medmenham, UK (1995).

16. Federal–Provincial Subcommittee on Drinking Water. Agenda package for the May 12–14, 1997, meeting, Ottawa (1997).

17. Health Canada. Survey of bromide and bromate found in various types of bottled water. Unpublished data. Food Division, Food Directorate, Ottawa (1998).

18. U.S. Food and Drug Administration. Foods and drugs. U.S. Code Fed. Regul., Title 21, Parts 137.155, 172.730 (1984).

19. Pfaff, J.D. Method 300.0. Determination of inorganic anions in drinking water by ion chromatography. Office of Research and Development, National Exposure Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH (1993).

20. Pfaff, J.D. and Brockhoff, C.A. Determining inorganic disinfection by-products by ion chromatography. J. Am. Water Works Assoc., 82: 192–195 (1990).

21. Kruithof, J.C., van Dijk-Looyaard, A.M., van Genderen, J., van der Jagt, H. and Schippers, J.C. Formation of bromate by ozonation and application of other chemical disinfectants. The Netherlands Waterworks Testing and Research Institute (KIWA), Nieuwegein, The Netherlands (1992).

22. Krasner, S.W., Glaze, W.H., Weinberg, H.S., Daniel, D.A. and Najm, I.M. Formation and control of bromate during ozonation of waters containing bromide. J. Am. Water Works Assoc., (January): 71–83 (1993).

23. Hautman, D.P. Analysis of trace bromate in drinking water using "selective anion concentration and ion chromatography." Paper presented at the American Water Works Association Water Quality Technology Conference, Toronto, November 15–19 (1992).

24. Sorrell, R.K. and Hautman, D.P. A simple concentration technique for the analysis of bromate at low levels in drinking water. Paper presented at the American Water Works Association Water Quality Technology Conference, Toronto, November 15–19 (1992).

25. Lo, B. and Subramanian, K.S. Bromate in drinking water: Trace level determination by ion-chromatography. Proceedings of the 7th National Conference on Drinking Water (in press).

26. American Water Works Association. Brominated DBPs [editorial]. J. Am. Water Works Assoc., (January): 41 (1993).

27. von Gunten, U. and Hoigné, J. Factors controlling the formation of bromate during ozonation of bromide-containing waters. J. Water SRT – Aqua, 41: 299–304 (1992).

28. Siddiqui, M.S. and Amy, G.L. Factors affecting DBP formation during ozone–bromide reactions. J. Am. Water Works Assoc., (January): 63–72 (1993).

29. Fujii, M., Oikawa, K., Saito, H., Fukuhara, C., Onosaka, S. and Tanaka, T. Metabolism of potassium bromate in rats. *In vivo* studies. Chemosphere, 13: 1207–1212 (1984).

30. Tanaka, T., Oikawa, K., Fukuhara, C., Saito, H., Onosaka, S., Min, K.S. and Fujii, M. Metabolism of potassium bromate in rats. II. *In vitro* studies. Chemosphere, 13: 1213–1219 (1984).

31. Warshaw, B.L., Carter, M.C., Hymes, L.C., Bruner, B.S. and Rauber, A.P. Bromate poisoning from hair permanent preparations. Pediatrics, 76: 975–978 (1985).

32. Quick, C.A., Chole, R.A. and Mauer, S.M. Deafness and renal failure due to potassium bromate poisoning. Arch. Otolaryngol., 101: 494–495 (1975).

33. Matsumoto, I., Morizono, T. and Paparella, M.M. Hearing loss following potassium bromate: two case reports. Otolaryngol. Head Neck Surg., 88: 625–629 (1980).

34. Gradus, D.B., Rhoads, M., Bergstrom, L.B. and Jordan, S.C. Acute bromate poisoning associated with renal failure and deafness presenting as hemolytic uremic syndrome. Am. J. Nephrol., 4: 188–191 (1984).

35. Matsuyama, Z., Katayama, S. and Nadamura, S. A case of sodium bromate intoxication with cerebral lesion. Rinsho Shinkeigaku, 33: 535–540 (1993).

36. Gosselin, R.E., Hodge, H.C., Smith, R.P. and Gleason, M.N. Clinical toxicology of commercial products: acute poisoning. 4th edition. Williams & Wilkins, Baltimore, MD. p. 66 (1976).

37. Mack, R.B. Round up the usual suspects. Potassium bromate poisoning. N. C. Med. J., 49: 243–245 (1988).

38. Nakajima, M., Kitazawa, M., Oba, K., Kitagawa, Y. and Toyoda Y. Effect of route of administration in the micronucleus test with potassium bromate. Mutat. Res., 223: 399–402 (1989).

39. Kurokawa, Y., Takayama, S., Konishi, Y., Hiasa, Y., Asahina, S., Takahashi, M., Maekawa, A. and Hayashi, Y. Long-term *in vivo* carcinogenicity test of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. Environ. Health Perspect., 69: 221–235 (1986).

40. Kurokawa, Y., Aoki, S., Matsushima, Y., Takamura, N., Imazawa, T. and Hayashi, Y. Dose–response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. J. Natl. Cancer Inst., 77: 977–982 (1986).

41. Kurokawa, Y., Matsushima, Y., Takamura, N., Imazawa, T. and Hayashi, Y. Relationship between the duration of treatment and the incidence of renal cell tumors in male F344 rats administered potassium bromate. Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 78: 358–364 (1987).

42. Kurokawa, Y., Matsushima, Y. and Hayashi, Y. Long-term oral administration of potassium bromate in mice. In: Proceedings of the 46th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Tokyo (1987), cited in reference 1.

43. Takamura, N., Kurokawa, Y., Matsushima, Y., Imazawa, T., Onodera, H. and Hayashi, Y. Long-term oral administration of potassium bromate in male Syrian golden hamsters. Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ., Ser. C., 32: 43–46 (1985), cited in reference 1.

44. Kurokawa, Y., Takahashi, M., Kokubo, T., Ohno, Y. and Hayashi, Y. Enhancement by potassium bromate of renal tumorigenesis initiated by N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine in F344 rats. Gann, 74: 607–610 (1983).

45. Kurokawa, Y., Auki, S., Imazawa, T., Hayashi, Y., Matsushima, Y. and Takamura, N. Dose-related enhancing effect of potassium bromate on renal tumorigenesis in rats initiated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 76: 583–589 (1985).

46. Umemura, T., Sai, K., Takagi, A., Hasegawa, R. and Kurokawa, Y. A possible role for oxidative stress in potassium bromate ($KBrO_3$) carcinogenesis. Carcinogenesis, 16(3): 593–597 (1995).

47. Kasai, H., Nishimura, S., Kurokawa, Y. and Hayashi, Y. Oral administration of the renal carcinogen, potassium bromate, specifically produces 8-hydroxydeoxyguanosine in rat target organ DNA. Carcinogenesis, 18: 1959–1961 (1987).

48. Kurata, Y., Diwan, B.D. and Ward, J.M. Lack of renal tumour-initiating activity of a single dose of potassium bromate, a genotoxic renal carcinogen in male F344/NCr rats. Food Chem. Toxicol., 30: 251–259 (1992).

49. DeAngelo, A.B., George, M.H., Kilburn, S.R., Moore, T.M. and Wolf, D.C. Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and F344/N rats. Toxicol. Pathol., 26(5): 587–594 (1998).

50. Kurokawa, Y., Takamura, N., Matsuoka, C., Imazawa, T., Matsushima, Y., Onodera, H. and Hayashi, Y. Comparative studies on lipid peroxidation in the kidney of rats, mice, and hamsters and on the effect of cysteine, glutathione, and diethyl maleate treatment on mortality and nephrotoxicity after administration of potassium bromate. J. Am. Coll. Toxicol., 6: 489–501 (1987).

51. Sai, K., Takagi, A., Umemura, T., Hasegawa, R. and Kurokawa, Y. Relation of 8-hydroxydeoxyguanosine formation in rat kidney to lipid peroxidation, glutathione level and relative organ weight after a single administration of potassium bromate. Jpn. J. Cancer Res., 82: 165–169 (1991).

52. Chipman, J.K., Davies, J.E., Parsons, J.L., Nair, J., O'Neill, G. and Fawell, J.K. DNA oxidation by potassium bromate; a direct mechanism or linked to lipid peroxidation. Toxicology, 126: 93–102 (1997).

53. Sai, K., Tyson, C.A., Thomas, D.W., Dabbs, J.E., Hasegawa, R. and Kurokawa, Y. Oxidative DNA damage induced by potassium bromate in isolated rat renal proximal tubules and renal nuclei. Cancer Lett., 87: 1–7 (1994).

54. Sai, K., Umemura, T., Takagi, A., Hasegawa, R. and Kurokawa, Y. The protective role of glutathione, cysteine and vitamin C against oxidative DNA damage induced in rat kidney by potassium bromate. Jpn. J. Cancer Res., 83: 45–51 (1992).

55. Sai, K., Hayashi, M., Takagi, A., Hasegawa, R., Sofuni, T. and Kurokawa, Y. Effect of antioxidants on induction of micronuclei in rat peripheral blood reticulocyte by potassium bromate. Mutat. Res., 269: 113–118 (1992).

56. Ishidate, M., Jr., Yoshikawa, K. and Sofuni, T. Studies on the mutagenicity of potassium bromate and other oxidizing chemicals. In: Proceedings of the 41st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (1982), cited in reference 1.

57. Kawachi, T., Yahagi, T., Kada, T., Tazima, Y., Ishidate, M., Sasaki, M. and Sugiyama, T. Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. Proceedings of a meeting organized by the International Agency for Research on Cancer and the Commission of the European Communities and held in Hanover, Federal Republic of Germany, June 4–9, 1979. In: Molecular and cellular aspects of carcinogen screening tests. R. Montesano, H. Bartsch and L. Tomatis (eds.). IARC Scientific Publications Series No. 27, Lyon, France. pp. 324–330 (1980).

58. Ishidate, M., Jr., Sofuni, T., Yoshikawa, K., Hayashi, M., Nohmi, T., Sawada, M. and Matsuoka, A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem. Toxicol., 22: 623–636 (1984).

59. Fujie, K., Shimazu, H., Matsuda, M. and Sugiyama, T. Acute cytogenetic effects of potassium bromate on rat bone marrow cells *in vivo*. Mutat. Res., 206: 455–458 (1988).

60. Hayashi, M., Kishi, M., Sofuni, T. and Ishidate, M., Jr. Micronucleus test with mice on 39 food additives and 3 miscellaneous chemical substances. Food Chem. Toxicol., 26: 487–500 (1989).

61. Awogi, T., Murata, K., Uejima, M., Kuwahara, T., Asanami, S., Shimono, K. and Morita, T. Induction of micronucleated reticulocyte by potassium bromate and potassium chromate in CD-1 male mice. Mutat. Res., 278: 181–185 (1992).

62. World Health Organization. Seventh report of the Expert Committee on Food Additives on the specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents. World Health Organization Technical Report Series No. 281, Geneva. p. 164 (1964).

63. Krewski, D., Gaylor, D. and Szyszkowicz, M. A model-free approach to low-dose extrapolation. Environ. Health Perspect., 90 279–285 (1991).

Octobre 1998
(révisé en janvier 1999)

# Le bromate

## Recommandation

*La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) pour le bromate dans l'eau potable est de 0,01 mg/L (10 µg/L).*

## Identité, utilisation et sources dans l'environnement

L'ion bromate ($BrO_3^-$) est présent dans un certain nombre de sels, dont les plus communs sont le bromate de potassium et le bromate de sodium. Le bromate de potassium est soluble dans l'eau (7,5 g/100 mL) à 25 °C et il est très stable dans l'eau à la température ambiante. Le bromate n'est pas volatil et ne s'adsorbe que légèrement sur le sol et les sédiments. Étant donné qu'il s'agit d'un agent oxydant fort, il réagit avec la matière organique, ce qui conduit à la formation de l'ion bromure.

Le bromate de potassium est essentiellement utilisé comme agent de maturation dans la farine et comme agent de conditionnement des pâtes à pain. Au Japon, il était auparavant utilisé dans les pâtes de poisson.[1] On peut l'utiliser pour la production du fromage et de la bière. Le bromate de potassium et le bromate de sodium entrent également dans la composition des solutions neutralisantes des nécessaires de permanente à domicile.[2]

Bien qu'il soit improbable que le bromate se forme au cours de la chloration de l'eau, des études réalisées en Grande-Bretagne et aux États-Unis ont montré que les solutions d'hypochlorite de sodium de la qualité utilisée dans le traitement de l'eau pouvaient contenir du bromate comme contaminant. Des données recueillies aux États-Unis indiquaient des concentrations de bromate dans l'eau potable comprises entre <2 et 51 mg/L.[3] Au Royaume-Uni, les concentrations sont allées de 50 à 1 150 mg/L.[4] D'autres chercheurs ont trouvé des concentrations de bromate très supérieures à 10 µg/L dans des solutions d'hypochlorite de sodium.[5] Étant donné que l'activité de la chloration dans ces solutions diminue avec le temps, il peut s'avérer nécessaire d'utiliser des quantités plus importantes de solution d'hypochlorite de sodium pour obtenir le niveau de désinfection requis. Par conséquent, les niveaux de bromate pourraient être élevés en raison de la stabilité du bromate lors de l'entreposage à long terme (comme c'est le cas dans les très petites municipalités).

Le bromate n'entre pas dans la composition naturelle de l'eau, mais il peut se former lors de la désinfection de l'eau potable par l'ozone[6] ou par la combinaison d'ozone et de peroxyde d'hydrogène.[7] La concentration de bromure dans l'eau brute est un facteur essentiel de la formation du bromate. Le brome dans les eaux de puits est essentiellement inorganique. Les principales sources naturelles de bromure dans les eaux souterraines sont l'intrusion d'eau salée et la dissolution du bromure qui peut se trouver dans les roches sédimentaires.[8] Les effluents d'eaux usées urbaines et industrielles ainsi que l'écoulement des eaux provenant des routes et des terres cultivées peuvent également contribuer à la présence de niveaux élevés de bromure dans les eaux de surface.[8]

## Exposition

Pour la majorité des Canadiens, il est improbable que l'exposition au bromate soit significative, car relativement peu de stations de traitement d'eau utilisent l'ozone pour la désinfection au Canada (à l'exception de celles du Québec). Il se peut que cela change lorsque les installations chercheront d'autres options pour remplacer la chloration, ce qui pourra conduire à la formation d'autres sous-produits de désinfection (SPD) toxiques.

La présence de bromure dans l'eau est nécessaire à la formation du bromate. Le bromure présent dans l'eau engendre une désintégration catalytique de l'ozone et conduit à la formation d'un produit intermédiaire, l'hypobromite ($OBr^-$). L'hypobromite est prédominant à des valeurs de pH élevées (pH > 8); à des valeurs de pH moindres, la formation d'acide hypobromeux (HOBr) augmente. L'hypobromite réagit ensuite avec une dose excessive d'ozone pour former le bromate. L'acide hypobromeux ne réagit pas avec l'ozone; de ce fait, à faible pH, il ne se forme pas de bromate. En présence de matière organique, le HOBr conduit à la formation de composés organiques bromés, tels le bromoforme, les acides monobromoacétique et dibromoacétique, le dibromoacétonitrile, la bromopicrine et plus particulièrement le bromure de cyanogène.[6,9]

On n'a trouvé aucune donnée de surveillance concernant les bromures dans les eaux brute et potable au Canada. Krasner *et al.*[10] ont mesuré les concentrations de bromure dans l'eau traitée (après désinfection finale mais avant distribution) de 35 pourvoyeurs d'eau potable aux États-Unis. Les valeurs médianes trimestrielles variaient entre 0,07 et 0,1 mg/L (plage globale de <0,01 à 3,00 mg/L). Il existait généralement une bonne corrélation entre la concentration de bromure et la concentration de chlorure, la concentration de bromure étant d'environ 0,0031 fois la concentration de chlorure.[10] Lors d'une autre étude, les niveaux de bromure variaient entre 0,33 et 0,48 mg/L dans une eau brute du nord de la Californie recevant une infiltration d'eau de mer, et entre 0,03 et 0,07 mg/L dans l'eau du fleuve Colorado.[11]

On dispose de peu de données sur les concentrations de bromate dans l'eau potable après chloration, mais il ne semble pas y avoir formation de bromate lors de la chloration, qui favorise plutôt la formation de composés organiques bromés. L'ozonation d'une eau contenant des concentrations de bromure ≥0,18-0,37 mg/L a conduit à la formation de niveaux mesurables de bromate, c'est-à-dire ≥5 µg/L (seuil de détection) lors de recherches menées en usine pilote aux États-Unis.[9,11] On a décelé du bromate dans l'eau brute à des concentrations de 8 à 180 µg/L, suivant la température, le pH, la dose d'ozone et de peroxone et les concentrations d'azote ammoniacal et de bromure (0,3 à 1,4 mg/L).

Les résultats d'une étude restreinte réalisée au Québec au cours de l'été 1996 sur 12 réseaux de distribution d'eau potable utilisant l'ozone ont montré que, sur sept des douze sites, les niveaux de bromate étaient nettement plus élevés dans l'eau de distribution que dans l'eau brute. Les niveaux de bromate dans l'eau de distribution allaient de 0,55 à 4,42 µg/L, avec une moyenne de 1,71 µg/L. Dans beaucoup de cas, les niveaux de bromate atteignaient leur maximum à la station de traitement, puis diminuaient dans le réseau de distribution.[12] Lors d'une étude de suivi réalisée sur ces mêmes sites au cours de l'été de 1997, on a de nouveau observé des niveaux de bromate nettement plus élevés dans l'eau de distribution que dans l'eau brute. Les niveaux de bromate dans l'eau de distribution allaient de 0,73 à 8,00 µg/L, avec une moyenne de 3,17 µg/L. À l'exception de deux sites, les niveaux de bromate étaient plus élevés dans le réseau de distribution.[12]

Une autre étude d'envergure restreinte a été réalisée au cours de l'hiver 1998, dans ces 12 approvisionnements d'eau municipale du Québec utilisant l'ozonation. Cette étude a montré que les concentrations de bromate augmentaient généralement de l'eau brute à l'eau traitée et de l'eau traitée à l'eau de distribution, bien que les concentrations mesurées dans l'eau de distribution aient parfois été similaires ou inférieures à celles observées dans l'eau traitée. Les concentrations de bromate allaient de <0,20 à 1,79 µg/L dans l'eau brute, de 0,43 à 5,98 µg/L dans l'eau traitée et de 0,42 à 6,80 µg/L dans l'eau de distribution.[13] On a constaté que les variations spatiales et temporelles pouvaient avoir des conséquences sur les niveaux des sous-produits chlorés de la désinfection et qu'elles pouvaient expliquer les différences de résultats de ces trois études.[14]

Lors d'une étude de faible envergure réalisée au Royaume-Uni, on a détecté des niveaux de bromate dans l'eau traitée ozonée allant de 10 à 20 µg/L à deux des quatre sites échantillonnés, alors qu'on a déterminé des concentrations de bromate allant de 3 à 28 µg/L dans l'eau traitée provenant de stations de traitement d'eau utilisant l'hypochlorite de sodium commercial comme désinfectant.[15]

On a également analysé l'eau embouteillée lors de deux études restreintes menées en 1995 et 1996. En 1995, on a analysé 27 eaux embouteillées; les concentrations de bromate variaient entre <0,3 µg/L (seuil de détection) et 19,7 µg/L. L'analyse en 1996 de huit échantillons d'eaux embouteillées désinfectées par l'ozone a révélé des concentrations de bromate allant de 2,0 à 33,0 µg/L.[16]

En 1996, une étude a été réalisée sur 18 types d'eau de source, toutes embouteillées au Canada.[12] Onze de ces échantillons étaient ozonés et les résultats ont montré que, dans la majorité des échantillons, les niveaux de bromate étaient très supérieurs à ceux observés dans les échantillons non ozonés. La concentration moyenne de bromate dans les eaux embouteillées non ozonées était de 3,72 µg/L (plage de <0,20 à 12,90 µg/L), alors que la concentration moyenne dans les eaux embouteillées ozonées était de 18,14 µg/L (plage de 4,28 à 37,30 µg/L). Bien que cette procédure ait été utilisée pour déterminer le bromate dans l'eau embouteillée, ce type d'eau est réglementé par la *Loi sur les aliments et drogues* et n'est donc pas assujetti aux Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada.

Une autre étude sur l'eau embouteillée a été réalisée en 1998 par la Direction des aliments de Santé Canada. Lors de cette étude, on a analysé les niveaux de bromate de 206 eaux embouteillées; ces niveaux allaient de moins de 0,5 ppb (limite de détection) à 144 ppb. Une moyenne globale de 6,88 ppb a été déterminée. On n'a pas constaté de corrélation entre les niveaux de bromate et le bromure ou l'utilisation de l'ozone.[17]

Lors de la préparation du pain, on ajoute à la farine une petite quantité de bromate de potassium, qui se transforme en bromure durant la cuisson.[2] Les doses maximales de bromate de potassium recommandées sont de 30 et 50 mg/kg de farine pour le Japon[1] et pour les États-Unis respectivement.[18]

## Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Jusqu'à récemment, on surveillait rarement la concentration du bromate dans l'eau potable. Dans la plupart des cas, seules les concentrations de bromure sont mesurées. Le réseau des National Testing Laboratories analyse le bromate à l'aide de la Method 300.0 de l'EPA,[19] la seule méthode approuvée à ce jour par l'EPA pour analyser le bromate dans l'eau potable. Le seuil de détection actuel, qui est de 5 µg/L, est difficile à obtenir; les laboratoires accrédités aux États-Unis sont peu nombreux; très peu sont capables d'obtenir un niveau si bas. Les échantillons qui présentent des niveaux élevés de chlorure doivent souvent être dilués, ce qui augmente à 10 µg/L le seuil de détection de cette méthode.

La limite de détection des méthodes d'analyse qui sont mises au point pour mesurer le bromate dans l'eau potable est de plus en plus basse. La chromatographie par échange d'ions peut être une méthode de détection utile; cependant, elle est sujette à des interférences importantes de la part des chlorures, des sulfates et du bicarbonate/dioxyde de carbone. Le seuil pratique d'évaluation quantitative (PQL) que peuvent obtenir la plupart des laboratoires accrédités est de 5 µg/L; toutefois, ce seuil peut atteindre 20 µg/L, car tout niveau d'interférence significatif nécessite une dilution de l'échantillon, ce qui double, voire triple, le PQL. De plus, la méthode n'a été validée de façon adéquate par aucun essai interlaboratoire. Aucune analyse d'échantillons n'a été réalisée en vue de l'évaluation de la performance; on estime donc que la validité scientifique de cette méthode n'est pas fiable pour le moment. Bien qu'elle semble prometteuse, cette méthode n'est pas beaucoup utilisée, car elle est complexe et exige des chromatographistes très expérimentés. De plus, elle est rarement mise à la disposition de tous ceux qui s'occupent du maintien de la conformité aux règlements.

La chromatographie par échange d'ions est une méthode prometteuse pour la séparation d'un grand nombre d'anions avec des colonnes échangeuses d'ions spécifiques. À l'aide de cette méthode, on peut analyser un certain nombre de SPD inorganiques, tels le chlorate, le chlorite et le bromate, en un même cycle de 25 minutes par échantillon.[20,21] Le seuil de détection dépend de la présence des principaux constituants, particulièrement de la concentration de chlorure. Pfaff et Brockhoff[20] ont déterminé la récupération du bromate dans l'eau du robinet à Cincinnati ainsi que dans une solution d'eau désionisée contenant du bromate à différentes concentrations. Le seuil de détection de cette méthode en ce qui a trait au bromate a été de 0,01 mg/L dans l'eau du robinet et de 0,02 mg/L dans l'eau désionisée. Ce seuil de détection a été par la suite abaissé à 0,005 mg/L.[22]

La concentration sélective d'anions s'est avérée une technique assez efficace pour analyser le bromate à des niveaux très faibles. Cette nouvelle application de la chromatographie par échange d'ions permet d'effectuer une séparation sur colonnes multiples avec fractionnement automatisé des pics avec des injections à volume élevé.[23] Les seuils de détection signalés pour cette méthode ont été respectivement de 0,18 µg/L et 0,25 µg/L pour l'eau désionisée et pour l'eau de rivière. Cette technique est toutefois complexe et peut s'avérer inexploitable pour les installations qui ne disposent pas de spécialistes en chromatographie par échange d'ions.[24]

Une autre application de la chromatographie sélective par échange d'ions, qui consiste à séparer l'échantillon pré-traité sur des colonnes multiples, semble également être une méthode prometteuse.[25] Des échantillons d'eau de surface ont été analysés avec et sans prétraitement afin de déterminer l'effet de ce pré-traitement sur la résolution chromatographique du pic du bromate. On a montré que le pré-traitement de l'échantillon, avant l'analyse par chromatographie par échange d'ions, réduisait au minimum l'interférence des ions chlorure et sulfate et faisait baisser le niveau de carbonate. On a signalé que le seuil de détection de la méthode était de 0,2 µg/L pour l'eau de surface. Cette méthode est préférée à celle de Sorrell et Hautman[24] en raison de sa capacité à réduire ou à éliminer l'interférence d'autres SPD; toutefois, c'est aussi une technique très complexe, qui exige des chromatographistes expérimentés.

Sorrell et Hautman[24] ont décrit une technique simple de concentration pour l'analyse du bromate à des niveaux faibles dans l'eau potable. On utilise un évaporateur rotatif pour éliminer l'excès d'eau de l'échantillon (le volume de l'échantillon est réduit de 750-1 000 mL à 10 mL); pour un échantillon de 1 000 mL, la concentration de bromate se trouve augmentée d'un facteur de 100. Le seuil de détection de la méthode est de 0,1 µg/L. Le taux moyen de récupération du bromate a été de 96 ± 4 p. cent et de 94 ± 2 p. cent dans des échantillons d'eau désionisée contenant en solution respectivement 2 µg/L et 5 µg/L de bromate, et de 94 ± 17 p. cent dans l'eau brute de surface contenant 4 µg/L de bromate. Cette technique n'a cependant pas été incluse dans les techniques de chromatographie par échange d'ions approuvées, actuellement utilisées par de nombreux laboratoires. La méthode doit être validée de façon adéquate par l'essai interlaboratoire et par l'analyse d'échantillons en vue de l'évaluation de la performance.

Il n'existe actuellement aucune méthode pratique pour éliminer le bromate de l'eau. On a suggéré d'examiner de façon plus détaillée l'évaluation de deux procédés de traitement avancés, l'échange d'ion et la filtration sur membrane.[21] On contrôle mieux le bromate dans les approvisionnements d'eau potable ozonée en limitant sa

formation, qui est fonction de la concentration de bromure (au-dessus de 0,18 mg/L),[22] de la source et de la concentration de composés organiques précurseurs, du pH, de la température, de l'alcalinité et de la dose d'ozone.[26] Par exemple, on peut obtenir une réduction de la formation de bromate en ramenant le pH en dessous de 8, en ajoutant de l'ammoniac ou en contrôlant le temps de réaction de l'ozone et le ratio ozone/carbone organique dissous.[21,27,28] Ces mesures ainsi que d'autres comportent à la fois des avantages et des inconvénients : un faible pH, tout en réduisant la formation de bromate, augmente la formation de bromoforme et d'autres sous-produits organiques bromés, en plus d'être indésirable du point de vue du contrôle de la corrosion; l'ajout d'ammoniac engendre la conversion du HOBr en monobromamine, qui à son tour peut s'oxyder en nitrate.[28] Étant donné le grand nombre de facteurs qui jouent un rôle dans la formation du bromate, il sera nécessaire d'optimiser le traitement en pondérant les avantages et les inconvénients des différentes mesures pour chacune des installations de traitement.

## Effets sur la santé

### Toxicocinétique

Fujii *et al.*[29] ont étudié l'absorption, la dégradation et l'excrétion du bromate administré par voie orale sous forme de bromate de potassium. Lors d'une étude préliminaire, on a administré par gavage à des rats Wistar mâles une solution aqueuse de bromate de potassium (dose de 50 mg/mL en bromate). On a prélevé l'urine et les fèces pendant 24 heures pour y mesurer le bromate et le bromure. Les animaux ont ensuite été sacrifiés, ce qui a permis de déterminer le bromate et le bromure dans le plasma, les globules rouges, la rate, les reins, le pancréas, l'estomac et l'intestin grêle. On n'a relevé aucune trace de bromate dans les tissus, bien qu'on en ait observé des niveaux importants dans l'urine (seuil de détection de 2,5 µg/mL dans l'urine et le plasma, de 5,0 µg/g dans les tissus). On a détecté chez les rats traités des niveaux importants de bromure, pouvant atteindre six fois les niveaux observés chez les témoins ($p < 0,01$), dans l'urine, les globules rouges, le plasma, l'estomac, les reins, l'intestin grêle et le pancréas (par ordre décroissant).

Une dose unique de bromate de potassium en solution aqueuse (100 mg/kg p.c.) a été administrée par voie orale à des groupes de quatre rats Wistar. On a sacrifié les animaux 15 minutes, 30 minutes, une heure, deux heures, quatre heures ou huit heures après et on a analysé le bromate dans l'estomac, l'intestin grêle, le plasma et l'urine dans la vessie. Le bromate a progressivement disparu de l'estomac et a atteint son niveau maximal dans l'intestin grêle au bout de 30 minutes, puis il a diminué rapidement, le niveau devenant non décelable au bout de quatre heures. La concentration dans le plasma a atteint son maximum après 15 minutes (environ 4 µg/mL), puis a diminué rapidement pour n'être plus décelable au bout de deux heures. Le bromate a atteint son niveau maximal dans l'urine après une heure, puis il a rapidement diminué; aucune excrétion urinaire n'a permis d'en déceler après quatre heures.[29]

On a administré par gavage à des groupes de quatre rats Wistar mâles une solution aqueuse de bromate de potassium à des doses de 0, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40, 60, 80 ou 100 mg/kg p.c.; on a déterminé le bromate et le bromure dans l'urine dans les 24 heures qui ont suivi l'administration. On n'a pas décelé de bromate dans l'urine chez les rats ayant reçu 2,5 mg/kg p.c. ou moins. À des doses plus élevées, on a observé l'excrétion de bromate à des niveaux croissants proportionnels à la dose. L'excrétion de bromure a été parallèle à celle observée chez les témoins jusqu'à la dose de 5 mg/kg p.c. L'excrétion de bromure a également augmenté chez les rats ayant reçu du bromate de potassium à une dose de 10 mg/kg p.c. ou plus.[29]

Le bromate est donc rapidement absorbé dans la voie gastro-intestinale, transformé partiellement en bromure dans les tissus et rapidement excrété. Comme on a pu en déterminer la présence, non transformé, dans l'urine à des doses de 5 mg/kg p.c. et plus, le bromate doit entrer en contact avec les tissus rénaux à ces niveaux de dose ou à des niveaux supérieurs.[29]

Afin de comprendre la transformation du bromate en bromure, on a incubé différents tissus isolés et organes (foie, rein, rate, estomac, intestin grêle, plasma, globules rouges, salive et tissus de l'estomac) avec du bromate (10 mg/L). Tous les tissus à l'exception de la salive et du plasma ont transformé le bromate en bromure à un taux d'efficacité de >84 p. cent. On a montré que les composés SH, y compris la cystéine et la glutathione (GSH), étaient au moins en partie responsables de la décomposition du bromate de potassium et de la formation simultanée de l'ion bromure. L'action de dégradation de la GSH est la plus grande et elle joue un rôle important dans la réduction du bromate.[30]

### Exposition aiguë et de courte durée

Le bromate est une substance extrêmement toxique qui, à la suite d'empoisonnements accidentels, a entraîné des dommages irréversibles tels que l'insuffisance rénale,[31] la surdité[32-34] et la mort.[33] Une étude de cas a indiqué qu'une dose unique de bromate de sodium, administrée par voie orale à des adultes (14 g/personne), pouvait engendrer des vomissements, une épigastralgie, une diarrhée aqueuse, ainsi qu'une anurie en l'espace de 30 minutes et la surdité en l'espace de 12 heures.[35] L'intoxication au bromate se produit couramment chez les coiffeurs et coiffeuses, car de nombreuses solutions neutralisantes de permanentes contiennent encore 2 p. cent

de bromate de potassium ou 10 p. cent de bromate de sodium. On a signalé un empoisonnement grave chez des enfants à la suite de l'ingestion de 2 à 4 onces d'une solution de 2 p. cent de bromate de potassium (équivalant à 1,2 à 2,4 g de bromate de potassium).[33] On signale que les doses orales létales chez les adultes se situent entre 5 et 50 mg/kg p.c.[36] Le bromate de potassium est plus toxique que le bromate de sodium.[32]

Mack[37] a examiné les cas signalés d'empoisonnement au bromate et il a constaté que les effets toxiques aigus se manifestaient généralement, dans l'heure suivant l'ingestion, par des symptômes gastro-intestinaux : nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée. Ceux-ci sont suivis d'une dépression du système nerveux central, qui peut aller de la léthargie au coma. Ces deux états sont réversibles.

L'administration de bromate de potassium à des souris par voie orale et intrapéritonéale a révélé des $DL_{50}$ (en bromate) de 289 à 471 et de 177 mg/kg p.c. respectivement.[38] Lors d'une autre étude, l'administration par gavage de bromate de potassium à des rats, à des souris et à des hamsters a entraîné des $DL_{50}$ respectives de 400-495 mg/kg p.c., 280-355 mg/kg p.c et 388-460 mg/kg p.c.[1]

Lors d'une étude pour laquelle on a administré des doses de 250 à 4 000 mg/L de bromate de potassium dans l'eau potable à des souris $B6C3F_1$ mâles et femelles (10 de chaque sexe par dose) pendant une période de 10 semaines, on n'a observé aucun effet létal ou histopathologique à des doses inférieures à 1 000 mg/L qui puisse être associé à l'absorption du bromate de potassium.[1] Lors d'une étude de 13 semaines, on a administré du bromate de potassium à des groupes de rats F344 (10 de chaque sexe par groupe) dans l'eau à des concentrations de 0, 150, 300, 600 ou 1 250 mg/L. Des tentatives ont également été réalisées avec des doses de 2 500, 5 000 et 10 000 mg/L, mais elles ont donné à l'eau un goût désagréable. Tous les rats exposés à 1 250 mg/L sont morts en l'espace de sept semaines et le reste des animaux a survécu 13 semaines. On a constaté une importante inhibition de la prise de poids corporel chez les mâles ayant reçu 600 et 1 250 mg/L. On a observé une augmentation significative des niveaux de la glutamate-oxaloacétate-transaminase, de la glutamate-pyruvate-transaminase, de la lactate-déshydrogénase, de la phosphatase alcaline, de l'azote uréique du sang, du sodium sérique et de la cholinestérase chez les mâles et les femelles qui avaient reçu 600 mg/L. On a observé des gouttelettes dans le cytoplasme de l'épithélium tubulaire proximal chez les mâles traités (doses non précisées). On a signalé d'importants changements régénératifs dans les tubules rénaux. Lors d'une autre étude pour laquelle on a administré à des groupes de cinq rats F344 mâles 600 mg de bromate de potassium/L par voie orale pendant 12 semaines, on a observé des gouttelettes dans les tubules rénaux dès la quatrième semaine qui a suivi le début de l'étude; ces gouttelettes sont revenues aux mêmes niveaux que chez les témoins quatre semaines après la fin du traitement. Leurs caractéristiques morphologiques ont permis de les identifier comme corps éosinophiles plutôt que comme gouttelettes hyalines. On n'a pas fourni tous les détails du recouvrement.[1]

**Pouvoir cancérogène**

On a administré à des groupes de 53 rats F344 de chaque sexe, âgés de 4 à 6 semaines, une eau potable contenant du bromate de potassium à des concentrations de 0, 250 ou 500 mg/L (doses moyennes de bromate de potassium de 0, 12,5 et 27,7 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et de 0, 12,5 et 25,5 mg/kg p.c. par jour pour les femelles, d'après les calculs des auteurs) pendant une période de 110 semaines. Comme la dose la plus élevée provoquait une importante augmentation de la prise de poids corporel chez les mâles, on a réduit la dose à 400 mg/L la 60$^e$ semaine pour les rats mâles. Le temps de survie moyen chez les rats mâles ayant reçu 500 mg/L a été plus court que chez les témoins. Chez les femelles, les taux de survie chez les rats traités et les témoins ont été similaires. On a déterminé que la fréquence des tumeurs des cellules rénales chez le groupe témoin, le groupe ayant reçu la faible dose et le groupe ayant reçu la dose élevée étaient respectivement de 3/53 (6 p. cent), 32/53 (60 p. cent) et 46/52 (88 p. cent) chez les mâles et de 0/47 (0 p. cent), 28/50 (56 p. cent) et 39/49 (80 p. cent) chez les femelles. Les effets ont été statistiquement significatifs ($p < 0,001$) chez tous les groupes exposés. On a observé les tumeurs des cellules rénales les 111$^e$, 77$^e$ et 14$^e$ semaines chez les mâles témoins et chez les mâles ayant reçu la faible dose et la dose élevée, respectivement, et les 89$^e$ et 85$^e$ semaines chez les femelles ayant reçu la faible dose et la dose élevée, respectivement. La plupart de ces tumeurs des cellules rénales étaient microscopiques; certaines étaient visibles, apparaissant sous la forme de saillies rondes grisâtres ou d'un blanc jaunâtre dans le cortex rénal. Sur le plan histologique, on a classé ces tumeurs comme adénocarcinomes et adénomes. La fréquence des mésothéliomes péritonéaux chez les mâles a été de 6/53 (11 p. cent) chez le groupe témoin, de 17/52 (33 p. cent) chez le groupe ayant reçu la faible dose ($p < 0,05$) et de 28/46 ou 59 p. cent chez le groupe ayant reçu la dose élevée ($p < 0,001$). On n'a pas observé de mésothéliomes péritonéaux chez les rats femelles. On a constaté que le bromate de potassium était cancérogène chez les rats mâles et femelles.[39]

Afin d'étudier les effets cancérogènes à de faibles concentrations, on a administré à des rats F344 mâles âgés de six semaines (de 20 à 24 par groupe) du bromate de potassium dans l'eau potable pendant une période de 104 semaines à des concentrations de 0, 15, 30, 60, 125,

250 ou 500 mg/L (doses moyennes de bromate de potassium de 0, 0,9, 1,7, 3,3, 7,3, 16,0 et 43,4 mg/kg p.c. par jour). On a observé des diminutions significatives du temps de survie (82,8 ± 11,7 semaines contre 103,1 ± 3,3 semaines) et de la prise de poids corporel (330,7 g contre 398,8 g) chez le groupe ayant reçu 500 mg/L de bromate de potassium par rapport au groupe témoin. On a également observé une augmentation statistiquement importante de la fréquence des tumeurs des cellules rénales chez les rats ayant reçu 125 mg/L ou plus (≥7,3 mg/kg p.c. par jour). La fréquence des tumeurs des cellules rénales a augmenté de façon significative en fonction de la dose — 5/24 (21 p. cent; $p < 0,05$), 5/20 (25 p. cent; $p < 0,05$) et 9/20 (45 p. cent; $p < 0,001$) — chez les groupes ayant reçu respectivement 125, 250 et 500 mg de bromate de potassium/L. On a constaté une augmentation significative de la fréquence des foyers dysplasiques dans les reins chez les animaux recevant des doses de 30 mg/L ou plus (≥ 1,7 mg/kg p.c. par jour) de bromate de potassium. On a observé des adénomes et des adénocarcinomes vésiculaires de la thyroïde chez les rats ayant reçu 60, 250 et 500 mg/L ($p < 0,05$). Bien qu'on ait observé des mésothéliomes péritonéaux chez les rats recevant des doses de 30 mg/L ou plus, ceux-ci n'ont été significatifs ($p < 0,001$) que chez les animaux recevant la plus forte dose.[40,41]

On a administré à des groupes de souris femelles $B6C3F_1$ (environ 50 par groupe) du bromate de potassium à des concentrations de 0, 500 ou 1 000 mg/L dans l'eau potable pendant une période de 78 semaines (doses moyennes de 0, 56,5 et 119,8 mg/kg p.c. par jour) suivie d'une période de 26 semaines pendant laquelle elles ont reçu de l'eau du robinet, puis on les a sacrifiées. On n'a observé d'augmentation significative du nombre de tumeurs macroscopiques ou microscopiques dans aucune partie du corps. La prise de poids corporel a été nettement réduite chez le groupe ayant reçu la dose élevée.[39]

Dans un article de synthèse de Kurokawa *et al.*,[1] les auteurs ont examiné une étude réalisée en 1987 par Kurokawa *et al.*[42] lors de laquelle on a administré du bromate de potassium à 750 mg/L dans l'eau potable à des groupes de 27 souris mâles de souche $B6C3F_1$, $BDF_1$ et $CDF_1$ (l'apport allait de 60 à 90 mg/kg p.c. par jour pour les trois souches) pendant 88 semaines. Les témoins, des groupes de 15, ont reçu de l'eau potable non additionnée de bromate de potassium. On n'a pas constaté de différences significatives dans la vitesse de croissance et dans le temps de survie entre les animaux expérimentaux et les témoins. La fréquence des tumeurs des cellules rénales, histologiquement identiques à celles observées chez les rats, a été respectivement de 3/26, 1/27 et 1/27 pour les souris $B6C3F_1$, $BDF_1$ et $CDF_1$, alors qu'on n'en a observé aucun cas chez les témoins (il est à noter que le nombre d'animaux dans le groupe témoin était peu élevé et qu'aucune analyse statistique n'a été présentée). On a observé des foyers displasiques chez deux des 26 souris $B6C3F_1$ et chez quatre des 27 souris $BDF_1$, mais leur fréquence n'était pas statistiquement significative, des foyers displasiques apparaissant chez l'une des 15 souris dans les groupes témoins $B6C3F_1$ et $BDF_1$.[1] Les auteurs ont conclu que le bromate de potassium provoquait des tumeurs dans les cellules rénales des souris. Cette conclusion a été appuyée par le fait que l'induction spontanée de tumeurs des cellules rénales est habituellement très faible chez les souris (0,1 p. cent ou 3/2 543 chez les mâles $B6C3F_1$ et 0,08 p. cent ou 2/2 522 chez les femelles $B6C3F_1$) et que les tumeurs rénales observées chez les souris ont été identiques à celles observées chez les rats. De plus, on a constaté une diminution significative de l'apparition d'adénomes de l'intestin grêle (14/21, $p < 0,01$) chez les souris $CDF_1$ et d'adénomes du foie (7/26, $p < 0,05$) chez les souris $B6C3F_1$.

Kurokawa *et al.*[1] discutent d'une étude effectuée par Takamura *et al.*[43] dans laquelle sont examinées les différences de cancérogénicité du bromate de potassium en fonction des espèces. On a administré à des groupes de 20 hamsters dorés syriens mâles 0, 125, 250, 500 ou 2 000 mg de bromate de potassium/L dans l'eau potable pendant une période de 89 semaines.[43] On n'a constaté aucune différence dans le temps de survie. Le poids corporel final moyen des animaux ayant reçu 2 000 mg de bromate de potassium/L a diminué de manière significative et les poids absolu et relatif moyens des reins ont été sensiblement plus élevés chez les animaux ayant reçu 2 000 ou 250 mg/L par rapport aux témoins. Des adénomes rénaux se sont développés chez un, deux et quatre hamsters dans les groupes ayant reçu respectivement 250, 500 et 2 000 mg/L et on a également observé des foyers displasiques. On n'a pas décelé de tumeurs des cellules rénales chez les animaux témoins (aucune analyse statistique n'a été présentée). Les caractéristiques morphologiques structurelles et cellulaires des tumeurs des cellules rénales et des foyers displasiques étaient très similaires à celles observées chez les rats. On a constaté que la formation spontanée de tumeurs des cellules rénales chez les hamsters avait été extrêmement faible chez les témoins antérieurs d'autres laboratoires, ce qui appuie quelque peu l'hypothèse que les lésions observées, quoique peu fréquentes, ont été provoquées par le bromate de potassium.[1]

Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la cancérogénicité et les spécificités du bromate de potassium concernant les organes, on a analysé les effets promoteurs de ce composé à l'aide de N-éthyl-N-hydroxyéthylnitrosamine (EHEN), qui est un initiateur puissant. Pour cette étude, des groupes de rats Fischer 344 mâles, âgés de sept semaines, ont reçu de l'eau potable sous forme 1) d'eau distillée seule pendant 26 semaines (groupe 1), 2) d'eau distillée contenant de

la EHEN à 500 ou 1 000 mg/L pendant deux semaines, puis d'eau distillée pendant 24 semaines (groupes 2 et 3), 3) d'eau distillée contenant de la EHEN à 500 ou 1 000 mg/L pendant deux semaines, puis d'eau distillée contenant du bromate de potassium (pur à 99,5 p. cent) à 500 mg/L pendant 24 semaines (groupes 4 et 5) ou 4) d'eau distillée pendant deux semaines, puis d'eau distillée contenant du bromate de potassium à 500 mg/L pendant 24 semaines (groupe 6). Tous les animaux ont été sacrifiés à l'issue des 26 semaines. On a constaté une augmentation significative du nombre de tumeurs rénales ($p < 0,05$) et de foyers displasiques ($p < 0,01$) chez les animaux ayant reçu du bromate de potassium après initiation avec de la EHEN (groupes 4 et 5) par rapport aux animaux ayant reçu uniquement de la EHEN (groupes 2 et 3) ou uniquement du bromate de potassium (groupe 6) ou par rapport aux témoins (groupe 1) (on n'a observé aucune tumeur chez les deux dernières catégories). Cela démontre que le bromate de potassium présente une certaine action promotrice sur la formation de lésions rénales. La fréquence des tumeurs des cellules rénales a été la suivante : groupe 1 (témoins), 0/19; groupe 2, 9/22 (41 p. cent); groupe 3, 4/23 (17 p. cent); groupe 4, 9/19 (47 p. cent); groupe 5, 10/20 (50 p. cent); et groupe 6, 0/20. On n'a observé chez ces animaux aucune tumeur autre que rénale.[44] Le bromate de potassium n'a présenté aucune action initiatrice lors de cet essai. On a entrepris une étude de suivi destinée à déterminer s'il existe un niveau seuil de traitement au bromate de potassium pour l'augmentation de la tumorigenèse rénale, toujours avec de la EHEN comme initiateur.[45] Des groupes de rats F344 âgés de six semaines, 15 par sexe, ont reçu 1) de la EHEN pendant les deux premières semaines puis du bromate de potassium (à des concentrations de 15, 30, 60, 125, 250 ou 500 mg/L) pendant les 24 semaines suivantes, 2) de la EHEN pendant les deux premières semaines puis de l'eau distillée pendant les 24 semaines suivantes, ou 3) de l'eau distillée pendant les deux premières semaines puis du bromate de potassium (500 mg/L) pendant les 24 semaines suivantes. Les résultats ont confirmé les précédents : on n'a pas observé de foyers displasiques ou de tumeurs chez les témoins (eau distillée uniquement) ou chez le groupe ayant reçu uniquement du bromate de potassium. On a constaté une augmentation non significative chez le groupe ayant reçu de la EHEN et chez le groupe ayant reçu de la EHEN plus 15 mg de bromate de potassium/L. On a observé une augmentation significative chez tous les autres groupes ($p < 0,05$ à 30 mg de bromate de potassium/L; $p < 0,01$ à 60 mg/L ou plus). Cela a indiqué un niveau seuil se situant entre 15 et 30 mg/L de la promotion de la tumorigenèse rénale dans les conditions de cette étude.

Lors d'une étude plus récente,[46] on a mesuré les niveaux de 8-hydroxydéoxyguanosine (8-OH-dG), une substance formée à la suite de l'altération de l'ADN par les composés produisant les radicaux d'oxygène, et les fractions de reproduction cumulatives (CRF) dans les reins et le foie de rats F344 ayant reçu par gavage une dose unique de 100, 200 ou 400 mg de bromate de potassium/kg p.c. De plus, les rats femelles ont reçu 0,05 p. cent d'initiateur EHEN, suivi de 500 mg de bromate de potassium/L pendant 30 semaines. Les niveaux de 8-OH-dG dans les reins des rats ayant reçu une dose de 200 ou de 400 mg/kg p.c. ont augmenté de façon significative et ont présenté une corrélation avec l'augmentation des CRF des tubules proximaux. L'étude semble indiquer que les contraintes de l'oxydation engendrées par l'exposition au bromate de potassium peuvent être associées à l'induction de la prolifération cellulaire et à l'activité stimulatrice qui y est liée.

Lors d'une étude de 104 semaines menée sur des rats F344 mâles pour examiner le potentiel initiateur du bromate de potassium, le bromate de potassium administré aux animaux par gavage en une seule dose de 300 mg/kg p.c. (la dose maximale tolérée, qui a provoqué des modifications régénératives dans les reins chez les survivants) s'est montré inefficace pour provoquer des tumeurs rénales lorsque son administration était suivie, de la 2e à la 104e semaine, d'une alimentation contenant 4000 mg de barbital sodique/L, reconnu pour être un agent promoteur de tumeur rénale chez les rongeurs. On a observé des foyers displasiques de cellules tubulaires rénales (lésions pré-néoplasiques présumées) chez 16/27 (59 p. cent) animaux ayant reçu du bromate de potassium plus du barbital sodique, et chez 16/23 (69 p. cent) animaux ayant reçu uniquement du barbital sodique par rapport à 3/27 (11 p. cent) animaux ayant reçu uniquement du bromate de potassium, et chez 1/23 (4 p. cent) témoins (soit une différence significative entre les deux premiers groupes et les deux derniers groupes à $p < 0,001$). On n'a constaté d'augmentation statistiquement significative des adénomes ou des carcinomes des cellules tubulaires chez aucun des groupes, bien qu'on ait observé une nette tendance à l'augmentation des adénomes chez les deux groupes ayant reçu du barbital sodique, avec et sans dose initiatrice de bromate de potassium. La néphropathie avait augmenté de façon significative après 30 et 52 semaines dans les deux mêmes groupes. On a remarqué que la dose de 300 mg/kg p.c. administrée lors de cette étude était inférieure à celle de 400 mg/kg p.c. administrée lors d'une étude réalisée par Kasai *et al.*,[47] au cours de laquelle on a observé la production de radicaux d'oxygène initiée par le bromate de potassium, ce qui laisse entendre qu'il peut exister une dose seuil à laquelle les radicaux d'oxygène sont formés, entraînant ainsi le déclenchement d'une cancérogenèse.[48]

Lors d'une récente étude,[49] la cancérogénicité et la toxicité chronique du bromate de potassium ont été étudiées chez des souris $B6C3F_1$ mâles et des rats F344/N mâles. Les souris ont reçu 0, 80, 400 ou 800 mg de bromate de potassium/L (0, 9,1, 42,4 et 77,8 mg/kg p.c. par jour) dans l'eau potable pendant une période pouvant atteindre 100 semaines. Les rats ont reçu 0, 20, 100, 200 ou 400 mg de bromate de potassium/L (0, 1,5, 7,9, 16,9 et 37,5 mg/kg p.c. par jour). On n'a pas observé de différence significative dans le temps de survie, dans la prise de poids corporel ou dans la consommation d'aliments. Cependant, on a constaté une baisse de la consommation d'eau avec l'augmentation de la concentration de bromate de potassium par rapport aux témoins. L'étude a confirmé qu'en fonction de la dose, le bromate de potassium engendre chez les rats mâles une augmentation de l'incidence de tumeurs rénales, de tumeurs de la vésicule thyroïdienne et de mésothéliomes. Bien qu'on ait observé chez les rats des tumeurs des cellules rénales à des doses de 100 mg/L (6/47), 200 mg/L (3/39) et 400 mg/L (12/32), elles n'ont été statistiquement significatives qu'à la dose la plus élevée. On a également constaté chez les souris une augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules rénales liée au traitement. Ces tumeurs rénales ont été observées chez les souris mâles à tous les niveaux de dose (800 mg/L (1/44), 80 mg/L (5/38) et 40 mg/L (3/41)), mais elles n'ont été statistiquement significatives qu'à 80 mg/L ($p < 0,05$).

Bien que, chez les rats et les souris, le syndrome néphrotique des reins n'ait pas été associé au traitement, on a constaté chez les rats, lors de la même étude, une augmentation liée au traitement de la présence de gouttelettes ésinophiles dans le cytoplasme de l'épithélium tubulaire proximal.[49] On a montré que la présence de ces gouttelettes ésinophiles était la conséquence de dommages oxydatifs. Les cellules transitionnelles dans le bassinet du rein ont été nettement hyperplasiques chez les rats à des doses de bromate de potassium supérieures à 20 mg/L, mais on n'a pas observé d'hyperplasie urothéliale dans le bassinet du rein des souris. On n'a constaté aucune réponse hyperplasique dans la vessie; aucune hyperplasie de la vessie liée au traitement n'a été associée à l'hyperplasie urothéliale du bassinet du rein. Des mésothéliomes liés à la dose, provenant à l'origine de la tunique qui recouvre les testicules, ont été provoqués chez les rats à tous les niveaux de dose et proportionnellement à la dose. Les mésothéliomes s'étendaient à d'autres sites par implantation directe ou par ensemencement à partir de la tumeur principale et se trouvaient souvent disséminés dans toute la cavité péritonéale, sur les membranes séreuses de nombreux organes. La fréquence de sites multiples pour cette tumeur n'a pas semblé dépendre de la dose. Les tumeurs de la vésicule thyroïdienne ont augmenté chez les rats en fonction du traitement et de la dose. On a observé une augmentation de l'incidence de lésions proliférantes de la vésicule thyroïdienne à toutes les doses; toutefois, les tumeurs n'ont augmenté de façon statistiquement significative qu'à 200 et 400 mg/L. Cette étude montre que le bromate de potassium est cancérogène dans les reins, la thyroïde et le mésothélium des rats et dans les reins des souris mâles. Chez les rongeurs, le bromate de potassium dans l'eau potable s'est avéré cancérogène dès 20 mg/L (1,5 mg/kg p.c. par jour).[49]

**Études spéciales**

La peroxydation lipidique (POL) dans les reins de rats F344 mâles a augmenté de façon significative ($p < 0,01$) après administration par voie intraveineuse de bromate de potassium à des doses de 77, 96, 120 et 150 mg/kg p.c. Cette augmentation a été fonction de la dose et du temps. Lorsqu'on a apporté une source exogène de cystéine par administration préalable d'une dose de 400 mg/kg p.c., la POL est restée au niveau de contrôle. L'administration de diéthylmaléate, qui diminue la GSH, avant administration par voie intraveineuse d'une dose aussi basse que 20 mg de bromate de potassium/kg p.c., a augmenté sensiblement la POL et on a observé des gouttelettes éosinophiles dans l'épithélium tubulaire des reins. On n'a pas constaté d'augmentation équivalente de la POL dans les reins de deux souches de souris et de hamsters ayant reçu par voie intraveineuse du bromate de potassium à 120 mg/kg p.c., bien que la POL ait légèrement augmenté chez une troisième souche de souris. On a suggéré la possibilité d'une relation entre la POL dans les reins et les différences de vulnérabilité des espèces quant à la formation de tumeurs, différences observées lors d'une précédente étude.[50]

On a constaté une augmentation importante de la 8-OH-dG dans l'ADN des reins de rats mâles F344 après une unique dose intragastrique de 400 mg de bromate de potassium/kg p.c., ainsi qu'une corrélation positive significative entre la formation de ce composé dans l'ADN et le déclenchement de tumeurs des cellules rénales. On n'a constaté aucune augmentation dans le foie.[47]

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 70 mg de bromate de potassium/kg p.c. à des rats F344 mâles, la POL a augmenté de façon significative après six heures et a continué d'augmenter jusqu'à ce qu'elle ait atteint un plateau au bout de 48-96 heures; la 8-OH-dG a fortement augmenté au bout de 24 heures, puis a quelque peu diminué, tout comme le poids relatif des reins. Cela laisse entendre que l'augmentation de la POL dans les cellules est antérieure et étroitement liée à l'augmentation de la 8-OH-dG, ce qui indique des lésions d'ADN. Une étude dose-réponse à des concentrations de bromate de potassium de 0, 20, 40 et 80 mg/kg p.c. n'a indiqué aucun effet sur la POL ou sur la 8-OH-dG à 20 mg/kg p.c., mais a révélé des effets

légers mais significatifs à 40 mg/kg p.c. et des effets prononcés à 80 mg/kg p.c.[51] Une étude réalisée par Chipman *et al.*[52] confirme ces résultats; lorsqu'on y ajoute les résultats d'études réalisées par Sai *et al.*,[51,53] elle semble indiquer qu'à des doses élevées, l'oxydation de l'ADN s'effectue en même temps que la POL et la toxicité, et qu'il existe un mécanisme secondaire d'oxydation de l'ADN dans la cancérogenèse rénale.

L'induction de la POL et de la 8-OH-dG et l'augmentation du poids relatif du foie après administration par voie intrapéritonéale d'une dose de 80 mg de bromate de potassium/kg p.c. ont été inhibées de façon significative par les antioxydants que sont la GSH ou la cystéine administrées par voie intrapéritonéale respectivement à 2 × 800 et 2 × 400 mg/kg p.c. (soit avant et après l'injection). La vitamine C, un antioxydant, a également agi comme inhibiteur lorsqu'elle était administrée par voie intragastrique à une dose quotidienne de 200 mg/kg p.c. pendant cinq jours avant administration de bromate. La superoxyde-dismutase (18 000 U/kg) et la vitamine E (100 mg/kg p.c. pendant cinq jours), également des antioxydants, se sont révélées inefficaces.[54] De même, l'induction du micronoyau dans les réticulocytes circulants par administration d'une dose de 60 mg de bromate de potassium/kg p.c. a été inhibée chez les rats mâles, selon le même protocole que dans l'étude précédente.[55]

**Génotoxicité**

On a obtenu des résultats légèrement positifs concernant la mutagénicité du bromate de potassium lors du test d'Ames utilisant la souche *Salmonella typhimurium* TA100 à une concentration de 3 mg/boîte d'ensemencement après activation métabolique.[56] Cependant, on a obtenu des résultats négatifs avec d'autres souches : TA98, TA1535, TA1537 et TA1538.[1,57] On a également obtenu des résultats négatifs lors d'essais avec *Escherichia coli*[56,58] et *Bacillus subtilis*, avec et sans activation métabolique.[57] En répétant le test d'Ames, on a de nouveau constaté une légère activité mutagène du bromate de potassium avec la TA100, avec et sans activation, et avec la TA102 et la TA104, avec activation seulement. On sait que les deux dernières souches sont sensibles aux substances chimiques qui génèrent des radicaux d'oxygène.[1] On a également constaté que le bromate de sodium et le bromate d'argent étaient non mutagènes lors du test d'Ames avec les souches TA97, TA98, TA100 et TA102 à des concentrations respectives de 5 mg/boîte d'ensemencement et de 25 µg/boîte d'ensemencement.[1]

Le bromate de potassium a provoqué des aberrations chromosomiques dans des cellules de fibroblastes de hamsters chinois cultivées, à des concentrations de 0,0625 à 0,25 mg/mL, en présence et en l'absence d'activation métabolique. La fréquence des aberrations de structure dans les cellules a atteint 100 p. cent après 24 heures à la dose maximale.[58] Des ruptures de chromatides se sont également produites dans des cellules CH DON-6 à une concentration de bromate de potassium de 0,084 mg/mL.[1]

Des résultats positifs ont également été obtenus lors d'une étude *in vivo* des effets cytogénétiques aigus du bromate de potassium sur des cellules de moelle osseuse de rats Long-Evans mâles, après administration par voie orale ou intrapéritonéale de doses de 334,0 et 250,5 mg/kg p.c. respectivement (il est à noter que ces doses étaient proches des valeurs de $DL_{50}$). Dans les deux cas, le nombre de cellules aberrantes a augmenté progressivement, atteignant un maximum de 10,5 p. cent (voie intrapéritonéale) et de 10,8 p. cent (voie orale) respectivement 12 et 18 heures après administration. On a observé des différences significatives 3, 6 et 12 heures après administration par voie intrapéritonéale, et 12 et 18 heures après administration orale.[59] On a obtenu pour le bromate de potassium des réponses positives liées à la dose lors d'essais menés sur des micronoyaux de deux souches de souris mâles (Ms/Ae et CD-1) en utilisant des érythrocytes polychromatiques de la moelle du fémur après administration par voie intrapéritonéale ou par gavage de doses allant de 18,8 à 150 mg/kg p.c. (voie intrapéritonéale) ou de 37,5 à 300 mg/kg p.c. (voie orale).[38] Des résultats similaires ont été signalés avec des souris ddY mâles à des doses supérieures à 100 mg/kg p.c. par voie orale et à 25 mg/kg p.c. par voie intrapéritonéale.[60] On a également obtenu ces résultats avec des réticulocytes circulants en administrant des doses intrapéritonéales de 18,8 à 212 mg/kg p.c. à des souris CD-1 mâles.[61]

**Effets sur la reproduction**

On n'a trouvé aucune étude de reproduction qui teste directement le bromate, administré dans l'eau ou par gavage. Une étude a été réalisée[62] sur des groupes de rats nourris avec du pain à base de farine traitée au bromate de potassium; toutefois, étant donné que le bromate se transforme en bromure durant la cuisson,[2] cette étude n'est pas pertinente ici.

## Classification et évaluation

Il n'existe aucune information sur l'induction de tumeurs liée au bromate chez l'humain. Le bromate de potassium administré dans l'eau potable a entraîné une augmentation des tumeurs des cellules rénales bénignes et malignes liée à la dose chez des rats F344 des deux sexes. Les données suggèrent l'incidence d'induction de tumeurs bénignes des cellules rénales chez des hamsters et chez trois souches de souris. On a également signalé des tumeurs de la thyroïde et des mésothéliomes péritonéaux bénins et malins chez des rats mâles, ainsi qu'une augmentation significative des adénomes de l'intestin

grêle et du foie chez des souris. Certaines données suggèrent que le bromate est détoxifié en bromure par métabolisme de la GSH, bien que des réactions intermédiaires avec des composants cellulaires se produisent également, libérant des peroxydases lipidiques qui provoquent des effets génotoxiques. Lors d'essais bactériologiques de mutagénicité, on a obtenu des résultats en grande partie négatifs avec le bromate, alors que les résultats se sont révélés positifs pour les effets clastogènes et les altérations de l'ADN lors de tous les essais *in vivo* réalisés à ce jour. Le bromate a donc été classé comme probablement cancérogène pour l'humain (preuves suffisantes chez les animaux; aucune donnée chez l'humain).

Les risques de cancer ont été évalués sur la base des tumeurs des cellules rénales observées lors de deux essais biologiques, l'un mené sur des rats F344 mâles et femelles[39] et l'autre mené dans le même laboratoire sur des mâles uniquement et dans une plage de doses moins élevées.[40,41] Étant donné que ces études montrent que le bromate est un cancérogène sans seuil, la méthode d'extrapolation non basée sur un modèle[63] peut être utilisée. En utilisant cette méthode, on peut déterminer que le risque unitaire de cancer excédentaire à vie lié à l'ingestion de bromate à une concentration de 1 µg/L dans l'eau potable varie entre $1,55 \times 10^{-6}$ et $2,19 \times 10^{-6}$ si l'on se base sur les tumeurs des cellules rénales chez le rat. La plage estimée des concentrations de bromate dans l'eau potable correspondant aux risques de cancer excédentaires à vie de $10^{-4}$, $10^{-5}$ et $10^{-6}$ pour les tumeurs des cellules rénales, basée sur trois ensembles de données provenant d'études menées par Kurokawa et ses collègues, est la suivante :

| Risque à vie | Concentration dans l'eau potable (µg/L) |
|---|---|
| $10^{-4}$ | 46 – 65 |
| $10^{-5}$ | 4,6 – 6,5 |
| $10^{-6}$ | 0,46 – 0,65 |

La question de savoir si la cancérogénicité du bromate résulte d'un effet de seuil fait l'objet d'un débat. Une étude réalisée chez des rats F344 mâles sur les effets promoteurs du bromate de potassium avec et sans initiation par l'EHEN[44,45] semble indiquer un niveau seuil de promotion de la tumorigenèse rénale. Cela laisse entendre que les résultats des études réalisées sur des rats exposés à des doses élevées peuvent ne pas être pertinents pour les humains exposés à de faibles doses; les modèles mathématiques pour l'évaluation des risques peuvent donc ne pas être appropriés dans ce cas. Il existe également une préoccupation quant à la pertinence pour les humains des données de toxicité obtenues chez les rats, étant donné que le bromate peut être génotoxique par un mécanisme indirect (la POL) et avec un seuil. Cela semble de nouveau indiquer que les données obtenues lors d'études réalisées sur des rats exposés à des doses élevées ne sont pas pertinentes pour les humains exposés à de faibles doses. Toutefois, le bromate doit être considéré comme un cancérogène sans seuil jusqu'à ce que des recherches supplémentaires apportent des preuves suffisantes du contraire.

Il faut préciser que les mésothéliomes péritonéaux qui ont été observés[39,40] peuvent provenir de tissus spécifiques aux rats (tunique qui recouvre les testicules des rats mâles) et se propager ensuite dans d'autres tissus. Par conséquent, cette tumeur ne serait pas pertinente pour les humains et, pour cette raison, elle n'a pas été utilisée pour déterminer le risque de cancer excédentaire à vie.

Bien qu'il existe une troisième étude[49] à partir de laquelle le risque de cancer à vie aurait pu être calculé, elle n'était pas disponible lorsque les calculs ont été réalisés. Étant donné que le niveau d'effet de l'étude à partir de laquelle le risque a été calculé était de 1,7 mg/kg p.c. par jour et que celui de l'étude de DeAngelo *et al.*[49] était de 1,5 mg/kg p.c. par jour, on s'attend à ce que le risque soit du même ordre de grandeur.

## Justification

Le bromate ayant été classifié comme substance probablement cancérogène pour les humains, la concentration maximale acceptable (CMA) est calculée en tenant compte du risque de cancer à vie estimé et des techniques pratiques disponibles de traitement de l'eau. Étant donné que la CMA doit également être mesurable par les méthodes d'analyse disponibles, le PQL est aussi pris en considération lors de l'établissement de la CMA.

Une concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) de 10 µg/L a été établie pour le bromate en raison des considérations suivantes :

(1) La CMAP doit pouvoir être mesurée et appliquée à un coût raisonnable. Il n'existe pas de technique de traitement pour éliminer le bromate de l'eau potable; cependant, l'utilisation minutieuse des techniques de traitement à l'ozone peut en réduire au minimum la formation dans les eaux contenant des concentrations élevées de bromure sans compromettre le niveau de désinfection.

(2) Le PQL (basé sur la capacité des laboratoires à mesurer le bromate dans des limites de précision et d'exactitude raisonnables) pour le bromate dans l'eau potable est de 2 µg/L et il est nettement inférieur à la CMAP. Le PQL est basé sur la méthode signalée par Lo et Subramanian,[25] qui parvient à éliminer ou à réduire l'interférence d'autres sous-produits de la désinfection. C'est la méthode recommandée pour l'analyse du bromate dans l'eau potable; toutefois, elle est complexe et exige des chromatographistes expérimentés. Actuellement, la Method 300.0[19] de l'EPA, avec un PQL de 10 µg/L, semble néanmoins rester la méthode la plus pratique et la plus largement disponible.

(3) La CMA est provisoire, car le risque de cancer rénal à vie associé à l'ingestion d'eau potable contenant du bromate à la valeur de la CMAP est plus élevé que la gamme qui est généralement jugée assez négligeable. En se basant sur l'incidence de tumeurs rénales chez les rats, le risque de cancer rénal à vie associé à l'ingestion d'eau potable contenant du bromate à la valeur de la CMAP, qui est de 0,01 mg/L (10 µg/L), est de $2{,}19 \times 10^{-4}$.

La CMAP sera révisée de façon périodique, à la lumière des progrès réalisés dans les techniques d'analyse et de traitement et des donnés supplémentaires sur les risques pour la santé associés à l'exposition au bromate dans l'eau potable.

## Références bibliographiques


1. Kurokawa, Y., Maekawa, A., Takahashi, M. et Hayashi, Y. Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate — a new renal carcinogen. Environ. Health Perspect., 87: 309-335 (1990).

2. AIRC (Agence internationale de recherche sur le cancer). Some naturally occurring and synthetic food components, furocumarins and ultraviolet radiation. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 40: 207-220 (1986).

3. Bolyard, M. et Snyder Fair, P. Occurrence of chlorate in hypochlorite solutions used for drinking water disinfection. Environ. Sci. Technol., 26: 1663-1665 (1992).

4. Ellison, D. Communication personnelle. Association canadienne des eaux potables et usées, Ottawa, lettre datée du 10 juillet (1998).

5. Koudjonou, B. et Prévost, M. Communication personnelle. École polytechnique de Montréal, Montréal, lettre datée du 3 juillet (1998).

6. Haag, W.R. et Hoigné, J. Ozonation of bromide-containing waters: kinetics of formation of hypobromous acid and bromide. Environ. Sci. Technol., 17: 261-267 (1983).

7. Pontius, F.W. (dir. de publ.). Water quality and treatment — A handbook of community water supplies. 4e édition. American Water Works Association. McGraw-Hill, New York, NY. 1194 pp (1990).

8. Luong, T.V., Peters, C.J. et Perry, R. Occurrence of bromide in source and treated waters. Effluent Water Treat. J. (mai) : 192-197 (1983).

9. Krasner, S.W., Gramith, J.T. et Means, E.G. Formation and control of brominated ozone by-products. Communication présentée dans le cadre de l'Annual American Water Works Association Conference de 1991. Philadelphie, PA (1991).

10. Krasner, S.W., McGuire, M.J., Jacangelo, J.G., Patania, N.L., Reagan, K.M. et Aieta, E.M. The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 81: 41 (1989).

11. Ferguson, D.W., McGuire, M.J., Koch, B., Wolfe, R.L. et Aieta, E.M. Comparing peroxone and ozone for controlling taste and odor compounds, disinfection by-products and micro-organisms. J. Am. Water Works Assoc., 82: 181-191 (1990).

12. Lo, B., Williams D.T. et Subramanian, K.S. Bromate levels in Canadian municipal and bottled water. American Laboratory News (sous presse).

13. Ministère de l'environnement et de la faune du Québec. Hiver 1998. Étude provinciale sur l'eau : eau brute, traitée et distribuée. Données inédites (1988).

14. Santé Canada. Étude d'un an sur les sous-produits de désinfection halogénés dans le réseau de distribution d'usines de traitement utilisant trois différents procédés de désinfection. Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale de la protection de la santé. Ottawa (1996).

15. Hutchinson, J., Bailey, K., Lunt, D., Ofgen, T. et Fielding, M. Effects of disinfectants on organic substances in water. National Centre for Environmental Toxicology, Water Research Centre, Medmenham, UK (1995).

16. Sous-comité fédéral-provincial sur l'eau potable. Documentation annexée à l'ordre du jour, réunion du Sous-comité fédéral-provincial sur l'eau potable, 12-14 mai 1997, Ottawa (1997)

17. Santé Canada. Étude des concentrations de bromure et de bromate dans différentes sortes d'eau embouteillée. Données inédites. Direction des aliments, Direction générale des aliments, Ottawa (1998).

18. U.S. Food and Drug Administration. Foods and drugs. U.S. Code Fed. Regul., Title 21, Parts 137.155, 172.730 (1984).

19. Pfaff, J.D. Method 300.0. Determination of inorganic anions in drinking water by ion chromatography. Office of Research and Development, National Exposure Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH (1993).

20. Pfaff, J.D. et Brockhoff, C.A. Determining inorganic disinfection by-products by ion chromatography. J. Am. Water Works Assoc., 82: 192-195 (1990).

21. Kruithof, J.C., van Dijk-Looyaard, A.M., van Genderen, J., van der Jagt, H. et Schippers, J.C. Formation of bromate by ozonation and application of other chemical disinfectants. The Netherlands Waterworks Testing and Research Institute (KIWA), Nieuwegein, Pays-Bas (1992).

22. Krasner, S.W., Glaze, W.H., Weinberg, H.S., Daniel, D.A. et Najm, I.M. Formation and control of bromate during ozonation of waters containing bromide. J. Am. Water Works Assoc. (janvier) : 71-83 (1993).

23. Hautman, D.P. Analysis of trace bromate in drinking water using "selective anion concentration and ion chromatography." Communication présentée dans le cadre de l'American Water Works Association Water Quality Technology Conference, Toronto, 15-19 novembre (1992).

24. Sorrell, R.K. et Hautman, D.P. A simple concentration technique for the analysis of bromate at low levels in drinking water. Communication présentée dans le cadre de l'American Water Works Association Water Quality Technology Conference, Toronto, 15-19 novembre (1992).

25. Lo, B. et Subramanian, K.S. Bromate in drinking water: Trace level determination by ion-chromatography. Proceedings of the 7th National Conference on Drinking Water, Charlottetown, I. P.E. (sous presse).

26. AWWA (American Water Works Association). Brominated DBPs [éditorial]. J. Am. Water Works Assoc. (janvier) : 41 (1993).

27. von Gunten, U. et Hoigné, J. Factors controlling the formation of bromate during ozonation of bromide-containing waters. J. Water SRT — Aqua, 41: 299-304 (1992).

28. Siddiqui, M.S. et Amy, G.L. Factors affecting DBP formation during ozone-bromide reactions. J. Am. Water Works Assoc. (janvier) : 63-72 (1993).

29. Fujii, M., Oikawa, K., Saito, H., Fukuhara, C., Onosaka, S. et Tanaka, T. Metabolism of potassium bromate in rats. *In vivo* studies. Chemosphere, 13: 1207-1212 (1984).

30. Tanaka, T., Oikawa, K., Fukuhara, C., Saito, H., Onosaka, S., Min, K.S. et Fujii, M. Metabolism of potassium bromate in rats. II. *In vitro* studies. Chemosphere, 13: 1213-1219 (1984).

31. Warshaw, B.L., Carter, M.C., Hymes, L.C., Bruner, B.S. et Rauber, A.P. Bromate poisoning from hair permanent preparations. Pediatrics, 76: 975-978 (1985).

32. Quick, C.A., Chole, R.A. et Mauer, S.M., Deafness and renal failure due to potassium bromate poisoning. Arch. Otolaryngol., 101: 494-495 (1975).

33. Matsumoto, I., Morizono, T. et Paparella, M.M. Hearing loss following potassium bromate: two case reports. Otolaryngol. Head Neck Surg., 88: 625-629 (1980).

34. Gradus, D.B., Rhoads, M., Bergstrom, L.B. et Jordan, S.C. Acute bromate poisoning associated with renal failure and deafness presenting as hemolytic uremic syndrome. Am. J. Nephrol., 4: 188-191 (1984).

35. Matsuyama, Z., Katayama, S. et Nadamura, S. A case of sodium bromate intoxication with cerebral lesion. Rinsho Shinkeigaku, 33: 535-540 (1993).

36. Gosselin, R.E., Hodge, H.C., Smith, R.P. et Gleason, M.N. Clinical toxicology of commercial products: acute poisoning. Part III. 4e édition. Williams & Wilkins, Baltimore, MD. p. 66 (1976).

37. Mack, R.B. Round up the usual suspects. Potassium bromate poisoning. N. C. Med. J., 49: 243-245 (1988).

38. Nakajima, M., Kitazawa, M., Oba, K., Kitagawa, Y. et Toyoda, Y. Effect of route of administration in the micronucleus test with potassium bromate. Mutat. Res., 223: 399-402 (1989).

39. Kurokawa, Y., Takayama, S., Konishi, Y., Hiasa, Y., Asahina, S., Takahashi, M., Maekawa, A. et Hayashi, Y. Long-term *in vivo* carcinogenicity test of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. Environ. Health Perspect., 69: 221-235 (1986).

40. Kurokawa, Y., Aoki, S., Matsushima, Y., Takamura, N., Imazawa, T. et Hayashi, Y. Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. J. Natl. Cancer Inst., 77: 977-982 (1986).

41. Kurokawa, Y., Matsushima, Y., Takamura, N., Imazawa, T. et Hayashi, Y. Relationship between the duration of treatment and the incidence of renal cell tumors in male F344 rats administered potassium bromate. Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 78: 358-364 (1987).

42. Kurokawa, Y., Matsushima, Y. et Hayashi, Y. Long-term oral administration of potassium bromate in mice. Dans : Proceedings of the 46th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Tokyo, 1987 [cité à la référence 1].

43. Takamura, N., Kurokawa, Y., Matsushima, Y., Imazawa, T., Onodera, H. et Hayashi, Y. Long-term oral administration of potassium bromate in male Syrian golden hamsters. Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ., Ser. C., 32: 43-46 (1985) [cité à la référence 1].

44. Kurokawa, Y., Takahashi, M., Kokubo, T., Ohno, Y. et Hayashi, Y. Enhancement by potassium bromate of renal tumorigenesis initiated by N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine in F344 rats. Gann, 74: 607-610 (1983).

45. Kurokawa, Y., Auki, S., Imazawa, T., Hayashi, Y., Matsushima, Y. et Takamura, N. Dose-related enhancing effect of potassium bromate on renal tumorigenesis in rats initiated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 76: 583-589 (1985).

46. Umemura, T., Sai, K., Takagi, A., Hasegawa, R. et Kurokawa, Y. A possible role for oxidative stress in potassium bromate ($KBrO_3$) carcinogenesis. Carcinogenesis, 16(3): 593-597 (1995).

47. Kasai, H., Nishimura, S., Kurokawa, Y. et Hayashi, Y. Oral administration of the renal carcinogen, potassium bromate, specifically produces 8-hydroxydeoxyguanosine in rat target organ DNA. Carcinogenesis, 18: 1959-1961 (1987).

48. Kurata, Y., Diwan, B.D. et Ward, J.M. Lack of renal tumour-initiating activity of a single dose of potassium bromate, a genotoxic renal carcinogen in male F344/NCr rats. Food Chem. Toxicol., 30: 251-259 (1992).

49. DeAngelo, A.B., George, M.H., Kilburn, S.R., Moore, T.M. et Wolf, D.C. Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and F344/N rats. Toxicol. Pathol., 26(5): 587-594 (1999).

50. Kurokawa, Y., Takamura, N., Matsuoka, C., Imazawa, T., Matsushima, Y., Onodera, H. et Hayashi, Y. Comparative studies on lipid peroxidation in the kidney of rats, mice, and hamsters and on the effect of cysteine, glutathione, and diethyl maleate treatment on mortality and nephrotoxicity after administration of potassium bromate. J. Am. Coll. Toxicol., 6: 489-501 (1987).

51. Sai, K., Takagi, A., Umemura, T., Hasegawa, R. et Kurokawa, Y. Relation of 8-hydroxydeoxyguanosine formation in rat kidney to lipid peroxidation, glutathione level and relative organ weight after a single administration of potassium bromate. Jpn. J. Cancer Res., 82: 165-169 (1991).

52. Chipman, J.K., Davies, J.E., Parsons, J.L., Nair, J., O'Neill, G. et Fawell, J.K. DNA oxidation by potassium bromate; a direct mechanism or linked to lipid peroxidation. Toxicology, 126: 93-102 (1997).

53. Sai, K., Tyson, C.A., Thomas, D.W., Dabbs, J.E., Hasegawa, R. et Kurokawa, Y. Oxidative DNA damage induced by potassium bromate in isolated rat renal proximal tubules and renal nuclei. Cancer Lett., 87: 1-7 (1994).

54. Sai, K., Umemura, T., Takagi, A., Hasegawa, R. et Kurokawa, Y. The protective role of glutathione, cysteine and vitamin C against oxidative DNA damage induced in rat kidney by potassium bromate. Jpn. J. Cancer Res., 83: 45-51 (1992).

55. Sai, K., Hayashi, M., Takagi, A., Hasegawa, R., Sofuni, T. et Kurokawa, Y. Effect of antioxidants on induction of micronuclei in rat peripheral blood reticulocytes by potassium bromate. Mutat. Res., 269: 113-118 (1992).

56. Ishidate, M., Jr., Yoshikawa, K. et Sofuni, T. Studies on the mutagenicity of potassium bromate and other oxidizing chemicals. Dans : Proceedings of the 41st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (1982) [cité à la référence 1].

57. Kawachi, T., Yahagi, T., Kada, T., Tazima, Y., Ishidate, M., Sasaki, M. et Sugiyama, T. Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. Compte rendu d'une réunion organisée par l'Agence internationale de recherche sur le cancer et la Commission de la communauté européenne, tenue à Hanovre, République fédérale d'Allemagne, 4-9 juin 1979. Dans : Molecular and cellular aspects of carcinogen screening tests. R. Montesano, H. Bartsch et L. Tomatis (dir. de publ.). Publications scientifiques de l'AIRC, n° 27, Lyon, France, pp. 324-330 (1980).

58. Ishidate, M., Jr., Sofuni, T., Yoshikawa, K., Hayashi, M., Nohmi, T., Sawada, M. et Matsuoka, A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem. Toxicol., 22: 623-636 (1984).

59. Fujie, K., Shimazu, H., Matsuda, M. et Sugiyama, T. Acute cytogenetic effects of potassium bromate on rat bone marrow cells *in vivo*. Mutat. Res., 206: 455-458 (1988).

60. Hayashi, M., Kishi, M., Sofuni, T. et Ishidate, M., Jr. Micronucleus test with mice on 39 food additives and 3 miscellaneous chemical substances. Food Chem. Toxicol., 26: 487-500 (1989).

61. Awogi, T., Murata, K., Uejima, M., Kuwahara, T., Asanami, S., Shimono, K. et Morita, T. Induction of micronucleated reticulocytes by potassium bromate and potassium chromate in CD-1 male mice. Mutat. Res., 278: 181-185 (1992).

62. OMS (Organisation mondiale de la santé). Seventh report of the Expert Committee on Food Additives on the specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents. Organisation mondiale de la santé, Technical Report Series No. 281, Genève. p. 164 (1964).

63. Krewski, D., Gaylor, D. et Szyszkowicz, M. A model-free approach to low-dose extrapolation. Environ. Health Perspect., 90: 279-285 (1991).